

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD — LYON I

U. E. R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNÉE 1977 - 1978

Thèse N° 304

LA MALADIE DE FABRY

**A PROPOS D'UN CAS
CHEZ UN
HEMODIALYSE CHRONIQUE**

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

7 JUILLET 1978

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR MARTINE DUPERRAY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554224_0016

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD — LYON I

U. E. R. MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNÉE 1977 - 1978

Thèse N° 304

LA MALADIE DE FABRY

**A PROPOS D'UN CAS
CHEZ UN
HEMODIALYSE CHRONIQUE**

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

7 JUILLET 1978

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR MARTINE DUPERRAY

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

U.E.S. MEDICINE CHANCE-BLANCHE

1975-1976

1975-1976

LA MALADIE DE FABRY

A PROPOS D'UN CAS
CHES UN
HEMOPHILIQUE CHRONIQUE



THÈSE SOUSCRITE SUBORDONNÉE À

3 JUILLET 1975

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR MARTINE DUPERRAY

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN
Vice-Président : Pr. E. ELBAZ
Deuxième vice-Président : M.B. ROUSSET
Troisième vice-Président : M. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur Honoraire : M. le Professeur A. BERTOY

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur M. le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur M. le Docteur MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur M. le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'U.E.R. : M. le Docteur J.J. COMTET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur M. le Professeur DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur M. le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur M. le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 :

Directeur M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 :

Directeur M. J. GALLET (directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur M. le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur M. le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur M.G. MONNET (Astronome Adjoint)

LA MALADIE DE FABRY

A PROPOS D'UN CAS CHEZ
UN
HEMODIALYSE CHRONIQUE

Travail de la clinique néphrologique
SAINT-EXUPERY

Toulouse

_ JURY _

MM.	J.J. VIALA	Président
	J. BRUNE	Assesseur
	J.P. REVILLARD	Assesseur
	J.P. THOUVENOT	Assesseur
	H. PERROT	Assesseur

Je dédie ce travail

A tous les miens

A Jaboulay

Aux Docteurs
BEC, LACOMBE, MALHA, PUJO

Avec toute mon amitié.

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur J.J. VIALA

Professeur d'hématologie et des maladies
du sang.

Vous nous faites le très grand honneur
d'accepter de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de
notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Jury de thèse

Monsieur le Professeur J. BRUNE

Professeur de pneumophtisiologie

Lors de notre passage dans votre service,
nous avons particulièrement apprécié votre sens clinique
et votre respect de l'être humain. Vous avez accepté
avec bienveillance de siéger parmi nos juges.

Nous vous exprimons notre respectueuse
reconnaissance.

Monsieur le Professeur J.P. REVILLARD

Maitre de Conférences agrégé d'Immunologie

Vous nous faites le grand plaisir de prendre
en considération notre travail et de le juger.

Nous vous assurons de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur J.P. THOUVENOT

Maitre de Conférences agrégé de Biochimie
Chef de Service du Laboratoire de Biochimie II
Hopital PURPAN - Toulouse

Nous vous remercions de l'accueil chaleureux
qui nous a été réservé dans votre laboratoire dont nous avons
pu apprécier la haute compétence.

Nous vous sommes très reconnaissante de venir
siéger aussi loin de votre faculté.

Monsieur le Professeur H. PERROT

Maitre de Conférences agrégé de dermatologie-
vénérologie

Nous vous remercions de nous avoir toujours
accueillie avec bienveillance et de nous avoir guidée dans
la présentation et la conception de ce travail.

Nous avons pu admirer l'étendue de vos
connaissances.

Nous vous témoignons de toute notre gratitude.

A nos maitres de faculté et des hopitaux

A tous ceux qui nous ont aidée dans l'élaboration de ce travail

Monsieur le Docteur BONAFA

Chef de clinique, chargé des cours à
l'université Paul-Sabatier-Toulouse
Médecin assistant des hopitaux.

Pour l'examen des lésions cutanées, leur
étude histologique et ultrastructurale et leur iconographie.

Monsieur le Docteur CAMEZIND

Ancien chef de clinique, chargé de cours
à l'université Paul - Sabatier - Toulouse.

Pour les examens ophtalmologiques.

Monsieur le Docteur SALVAYRE

Unité I.N.S.E.R.M. "biochimie des lipides"
département des maladies héréditaires du
métabolisme des lipides.
Hopital PURPAN - Toulouse

Pour tous les dosages biochimiques spécifiques,
Votre travail de recherche nous a permis d'ex-
poser des techniques de diagnostic biologique.
Vous nous avez beaucoup aidée à comprendre
les aspects biochimiques de notre étude.
Nous vous remercions de votre gentillesse.

Monsieur le Professeur J.P. SOLEILHAVOUP

Maitre de conférences agrégé d'histologie,
embryologie, cytogénétique.
Directeur adjoint du laboratoire de cytologie
et d'histologie fonctionnelles. Hopital de
PURPAN - Toulouse

Madame le Docteur MAUDUYT

Assistante au laboratoire de cytologie
fonctionnelle.

Pour l'étude cytologique et histologique du
sédiment urinaire.

Je remercie

Monsieur André COS. et sa famille

de s'être prêtés avec autant de bienveillance
à notre étude.

Madame M. PELLICER

Secrétaire médicale

Les laboratoires MERCK SHARP et DOHME

Le Laboratoire ALLARD

Pour la documentation qu'ils nous ont
fournie.

PLAN

1 INTRODUCTION

2 LA MALADIE DE FABRY

2.1 EPIDEMIOLOGIE

2.2 HISTORIQUE

2 2 .1 L'époque clinique

2 2 .2 L'époque biologique

2 2 .3 L'époque thérapeutique

2.3 ETUDE CLINIQUE ET PARA - CLINIQUE

2 3 .1 Le syndrome cutanéomuqueux

2 3 .2 L'hypohydrose

2 3 .3 Les douleurs

2 3 .4 Les accès fébriles

2 3 .5 Le syndrome oculaire

2 3 .6 Le syndrome cardio-vasculaire

2 3 .7 Les poumons

2 3 .8 Le syndrome néphrologique

2 3 .9 Le syndrome neurologique

2 3 .10 autres signes plus accessoires

2.4 ETUDE BIOCHIMIQUE SPECIFIQUE DE LA MALADIE DE FABRY

2.5 ETUDE GENETIQUE

3 ETUDE D'UN CAS

3.1 L'OBSERVATION

3.2 AFFIRMATION DU DIAGNOSTIC

3 2 .1 étude dermatologique

3 2 .2 étude oculaire

3 2 .3 étude biochimique

3 2 .4 étude du sédiment urinaire

3 2 .5 enquête génétique

4

DISCUSSION

4.1 DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

4 1 .1 cliniquement

4 1 .2 les examens spécifiques

4.2 DISCUSSION THERAPEUTIQUE

5

SYNTHESE - CONCLUSIONS SUR NOTRE OBSERVATION

1 INTRODUCTION

La maladie de FABRY, ou maladie d'ANDERSON, est une affection biochimique, congénitale, héréditaire, d'expression clinique très polymorphe.

Sur le plan génétique, elle possède un caractère incomplètement récessif lié au sexe. Cette anomalie, par le biais d'un déficit en alpha-galactosidase, est responsable de l'accumulation de glycolipides neutres, les céramides di-(et surtout) tri-hexosides, (CDH et CTH) dans les divers tissus de l'organisme.

Cette thésaurismose plus ou moins diffuse, se rapproche sur le plan nosologique des maladies de GAUCHER, NIEMANN PICK, et de TAY SACHS. Elle explique le polymorphisme clinique d'une affection qui atteint préférentiellement le rein et le système cardio-vasculaire, et, à un degré moindre, les téguments, l'oeil et le système nerveux central.

L'observation rapportée ici est celle d'un homme de 44 ans présentant une maladie de FABRY typique. Elle se singularise par :

- La difficulté du diagnostic qui n'est porté que tardivement en raison de la prédominance des signes d'insuffisance rénale.
- La sévérité de l'atteinte néphrologique qui nécessite un traitement par hémodialyse chronique, ce qui a permis d'étudier l'influence de celui-ci sur les signes cliniques, para-cliniques et sur l'évolution de la maladie.
- L'indication du traitement : poursuite de l'hémodialyse ou transplantation.

2 LA MALADIE DE FABRY

2.1 EPIDEMIOLOGIE

- Seulement 200 cas mondiaux sont rapportés en 1975 (10). Actuellement, bien que les techniques de dosage de l'alpha-galactosidase aient quitté le stade expérimental, le nombre d'angiokératoses de FABRY dépistées annuellement reste faible, faisant de cette affection une maladie rare.

- Les manifestations cliniques sont variables selon qu'il s'agit d'un homme ou d'une femme :

. les hommes présentent généralement des lésions diffuses et graves dès l'âge de 25-30 ans, les atteintes cardiaques et rénales parvenant à un stade terminal vers 50 ans.

. les femmes, souvent, ne présentent aucun signe clinique pathologique. Lorsqu'elles sont atteintes, on trouve une forme mineure, bénigne, pouvant n'affecter qu'un seul appareil, en général la peau ou le rein ; elles ont souvent des douleurs des extrémités et 80% d'entre-elles présentent des signes oculaires de dystrophie cornéenne.

Ces deux caractères de la maladie de FABRY, rareté et prédominance masculine, s'expliquent par la génétique J.M. OPITZ 1965 (61) ; G. ROMEO 1970 (74) :

En effet, l'affection est transmise sur un mode complètement récessif, à expressivité variable. Le gène induisant la formation de l'alpha-galactosidase manque sur le chromosome X. Il serait voisin de celui qui détermine le groupe sanguin dans le système ABO. Les hommes sont donc homozygotes pour la tare et les femmes hétérozygotes vectrices.

- Enfin sur le plan géographique, la maladie est en général décrite chez des Caucasiens d'origine européenne, mais des cas sont également rapportés en Amérique Latine, en Egypte, et en Orient (95). Une description est faite en 1974 dans la race noire mais sans que soient observées de lésions cutanées (106).

2.2 HISTORIQUE

2 2 .1 L'EPOQUE CLINIQUE :

- Les deux premières observations sont décrites simultanément en 1898 par FABRY (25) en Allemagne, et ANDERSON (1) en Angleterre, comme atteinte uniquement dermatologique sous les noms de "Angiokeratoma Corporis Diffusum Universale" et de "Purpura Haemorrhagica Nodularis".

- En 1925 WEICHSEL (108) décrit des lésions oculaires.

- RUITER et POMPEN (79-80-81-82) font de cette maladie une affection générale. Les mêmes auteurs en 1939 décrivent chez trois frères des lésions cardio-vasculaires et rénales. En 1947, à partir de données nécropsiques, ils émettent l'hypothèse d'une "maladie de surcharge" diffuse, en retrouvant des dépôts vacuolaires de nature indéterminée dans la média des artères, les fibres myocardiques et les glomérules.

- Ce caractère diffus est confirmé dans les années suivantes par de nombreux auteurs qui signalent la présence de dépôts dans la rate et les ganglions, (K. SCRIBA)(87) ; la moelle, les urines, (P. FESSAS) (29) ; le rein, (J.R. COOLEY)(15) et le système nerveux central, (A.N. RAHMAN)(70).

2 2 .2 L'EPOQUE BIOLOGIQUE :

- En 1951, K. SCRIBA (87) observant la surcharge glomérulaire biréfringente en lumière polarisée conclut à sa nature lipidique. Cette substance fut d'abord considérée, (M. RUITER)(79) comme un phospholipide, un diaminophosphatide se rapprochant de la sphingomyéline.

- Mais en 1963, cette théorie est abandonnée quand paraît l'article de SWEELEY et KLIONSKY (94) classant la maladie de FABRY dans le groupe des sphingolipidoses : le glycolipide est recherché dans le rein d'un homme de 28 ans décédé de la maladie. Deux produits sont trouvés en excès : le principal quantitativement, le céramide tri-hexoside (CTH = galactosyl-galactosyl-glucosyl-céramide) et le céramide di-hexoside (CDH = galactosyl-galactosyl-céramide).

- En 1967, BRADY (7), démontre le déficit enzymatique en céramide trihexosidase nécessaire au catabolisme du CTH, et responsable de son accumulation. Son étude porte sur la muqueuse de l'intestin grêle de deux hémizygotes et d'une hétérozygote :

l'activité de l'enzyme, trouvée chez le sujet normal à 6,3 unités par mg de protéines $\pm$ 0,9 DS, est indétectable chez les hommes atteints, alors que la précision de la mesure est de 0,05 unités. Par contre chez l'hétérozygote, l'activité est intermédiaire entre celle du sujet normal et celle des hémizygotes.

- En 1970, KINT (41), utilisant un substrat artificiel, démontre que dans les leucocytes des sujets atteints, la céramide trihexosidase déficitaire est une alpha-galactosidase.

- L'étude biochimique est poursuivie par DESNICK, KRIVIT, SWEELEY, KLIONSKY, MAPES, RIETRA, et leurs collaborateurs (20-52-53-54-71-94-95-96) qui déterminent certaines caractéristiques de l'alpha-galactosidase, en particulier l'existence de deux fractions, différentes selon leur thermostabilité. Ces auteurs établissent également une méthode diagnostique des sphingolipidoses par étude quantitative des glycolipides neutres dans le sédiment urinaire (R.J. DESNICK) (17-18).

- BEUTLER, HO et KUHL (4-5-6-38) poursuivent l'étude enzymatique en montrant que les deux fractions décrites correspondent à deux isoenzymes : chez le sujet normal, l'isoenzyme A, thermolabile, et l'isoenzyme B, thermostable, sont toutes deux présentes, la première représentant 80 à 95% de l'activité. Dans la maladie de FABRY, seule la fraction A est absente ; cependant l'isoenzyme B n'hydrolyse pas le substrat naturel, le CTH.

- L'étude génétique est faite par OPITZ en 1965 (61), qui démontre le caractère récessif du gène responsable et sa localisation sur le chromosome X, expliquant ainsi la transmission et le polymorphisme clinique de la maladie.

- Il faut noter que des observations de syndromes cliniques très évocateurs de maladie de FABRY, ont été rapportées (13), sans que le déficit en alpha-galactosidase, et même sans qu'aucun autre déficit enzymatique ne soit retrouvé.

2 2 .3 L'EPOQUE THERAPEUTIQUE

Un déficit enzymatique étant à l'origine de la maladie, les thérapeutiques ont été principalement à visée substitutive :

- MAPES en 1970 (52), BRADY en 1973 (9), proposent des injections de plasma frais ou de suspensions leucocytaires ou plaquettaires dans le plasma.

- BRADY (9), administre à deux de ses malades la céramide trihexosidase purifiée.

- Actuellement, la transplantation rénale permet une approche originale de l'efficacité thérapeutique de l'apport enzymatique continu. Deux types de greffes ont été réalisés :

. Le plus fréquemment il s'agit de transplantation d'organe sain à un sujet atteint de maladie de FABRY ; la première a été réalisée par BEUTLER (12) : le receveur, un homme de 33 ans présentant une maladie de FABRY, décède de choc septique 17 mois après une homogreffe ; à la nécropsie les dépôts lipidiques sont observés de manière diffuse dans les viscères, par contre au niveau du greffon aucun dépôt de céramide n'est observé, dans le rein, l'uretère ou les vaisseaux. Depuis, plusieurs auteurs ont rapporté des transplantations de ce type : DESNICK et KRIVIT université de Minesota (19-43), PHILIPPART Los Angeles (66), CLARKE université de Calgary-Canada (14), SPENCE Halifax nouvelle écosse-Canada (90). Inversement l'observation privilégiée de GRUNFELD (33), rapporte un cas de transplantation d'un rein provenant d'une femme vectrice asymptomatique à sa fille, qui possède des taux normaux d'alpha-galactosidase. Avec huit ans de recul, les lésions rénales du transplant n'ont pas évolué, ce qui suggère que les lésions " ne se modifient pas lorsque le rein est placé dans un environnement enzymatique normal ".

- L'équipe néphrologique du Professeur TRAEGER à Lyon (50) réalise un apport enzymatique continu par greffe de cellules de foie foetal en suspension, dans la gaine des droits de l'abdomen. Le malade est un homme de 31 ans présentant des signes cliniques fonctionnels majeurs ; l'absence de détérioration de la fonction rénale a fait, bien sûr, écarter l'idée de transplantation. Avec un recul de deux ans, une amélioration notable de l'état clinique est constatée, amélioration comparable à celle observée lorsque l'apport enzymatique est assuré par la greffe d'un rein sain.

Actuellement, le manque de recul et la disparité des méthodes thérapeutiques rendent difficile l'interprétation des résultats obtenus.

2.3 ETUDE CLINIQUE ET PARA - CLINIQUE DE LA MALADIE DE FABRY.

L'évolution de la maladie se fait classiquement en trois phases :

- La première, dans la petite enfance ou l'adolescence : le sujet présente des accès fébriles inexpliqués, des douleurs à type de sensations brûlantes des mains et des pieds souvent accompagnées de phénomène de RAYNAUD. Une hyperesthésie et des paresthésies des extrémités, apparemment d'origine vasomotrice, des angiokératomes au niveau de la ceinture pelvienne, sont souvent constatés pendant cette période.

- La deuxième phase chez l'homme jeune : les accès fébriles disparaissent. Une protéinurie apparaît ou s'aggrave et la fonction rénale commence à se dégrader.

- La troisième phase est celle de l'évolution vers l'insuffisance cardiaque et, ou, rénale sévère, les atteintes oculaires et cérébrales. Les complications deviennent léthales à partir de 50 ans.

2 3 .1 LES PREMIERES DESCRIPTIONS DE LA MALADIE ONT ETE CELLES DU SYNDROME CUTANEO-MUQUEUX

2 3 1 .1 Description clinique

- Les lésions apparaissent généralement dans l'enfance ou l'adolescence et peuvent être le premier symptôme. Si elles sont retrouvées chez la plupart des hémizygotés, elles sont très inconstantes chez les femmes hétérozygotés.

- La lésion élémentaire est l'angiokératome, qu'il conviendrait mieux d'appeler angiectasie : cavité hémisphérique de la taille d'une tête d'épingle mais pouvant mesurer jusqu'à 4mm de diamètre, légèrement en relief et kératosique. Sa couleur est rouge foncé, parfois violette ou noire ; la vitropression l'efface de manière inconstante, une thrombose pouvant gêner le reflux du sang.

- Localisation: les angiokératomes peuvent se voir isolés ou rassemblés avec une densité variable. Leur topographie semble assez bien définie : très rarement diffus, il faut les rechercher dans les lieux de prédilection, en général entre l'ombilic et les genoux : répartition dite en "caleçon".

2

Les lésions peuvent atteindre également les muqueuses buccales, en particulier les lèvres, nasales, génitales et même digestives. Elles peuvent se voir sur le thorax, les doigts mais pratiquement jamais sur le visage.

- L'évolution se fait généralement par poussées mais lorsque les lésions sont installées, elles sont fixes et définitives. Le contact de la peau avec la chaleur déclenche l'apparition de nouvelles angiectasies. Celles-ci sont d'ailleurs plus ou moins visibles selon la température extérieure.

- Les signes cutané-muqueux occasionnels : Il s'agit de varicosités du creux axillaire et de l'épaule, d'une hypotrichose ou de nodules sous cutanés faisant évoquer le diagnostic de périartérite noueuse.

- La pathogénèse des lésions semble être une atteinte vasculaire par dépôt lipidique dans la paroi des petits vaisseaux de la peau.

2 3 1 .2 Le diagnostic différentiel (Tableau n°1)

Il se fait essentiellement avec :

- . Les angiomes séniles
- . Les angiokératomes de FORDYCE limités au scrotum
- . L'angiokératome de MIBELLI
- . Les angiomes serpigineux de HUTCHISON.
- . L'angiokératose circonscrite naeviforme (FABRY type II).
- . La télangiectasie hémorragique héréditaire de

RENDU-OSLER-WEBER.

2 3 1 .3 La biopsie de la peau : confirme le diagnostic

a) En microscopie optique.

- Des lésions spécifiques permettent le plus souvent de faire le diagnostic d'angiokératose de FABRY :

. à la jonction dermo-épidermique, faisant saillie dans l'épiderme, on observe des dilatations vasculaires correspondant aux angiomes. A leur niveau, la paroi n'est constituée que de l'endothélium qui est aminci et dont les cellules sont vacuolaires, turgescentes, pouvant même obstruer la lumière.

. L'épiderme en regard des lésions décrites peut être aminci et refoulé lorsqu'elles sont très superficielles, ou peut constituer une réaction hyperkératosique.

	DEBUT	CARACTERES CLINIQUES	ATTEINTES VISCERALES	REMARQUES
ANGIOMES SENILES	60 ans	PAPULES	_____	TRES FREQUENT
ANGIOKERATOMES DU SCROTUM (FORDYCE)	30 ans	Identique à FABRY I	_____	CONTEXTE VEINEUX
ANGIOKERATOMES DE MIBELLI	Adolescence	ATTEINTE DIGITALE + ACROCYANOSE	_____	
ANGIOMES SERPIGINEUX (HUTCHINSON)	1ère enfance	ANNEAUX	_____	EXTENSION PROGRESSIVE
ANGIOKERATOSE CIRCONSCRITE NAEVIFORME (FABRY II)	Congénital	BANDES	- Os - S N	IMMUABLE
ANGIOMATOSE DE RENDU-OSLER	1ère enfance	- TELANGIECTASIES CUTANEO-MUQUEUSES - HEMORRAGIES	- Poumons - TD, Foie, Rate, - Rein, Vessie - S N	TRANSMISSION EN DOMINANCE REGULIERE.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES SIGNES CUTANES DE LA MALADIE DE FABRY

• Autres signes caractéristiques sont les dépôts glycosphingolipidiques dans les parois capillaires et les cellules musculaires lisses de la média des artérioles. Ces dépôts sont arrondis, biréfringents en lumière polarisée, prenant un aspect caractéristique en "croix de Malte". L'étude histochimique permet de confirmer leur nature glycosphingolipidique : Ils prennent les colorations spécifiques des graisses : le noir Soudan B, de manière très nette, l'oil red O faiblement. Enfin, ces dépôts sont très PAS +.

• Des cellules caractéristiques, spumeuses, volumineuses, dont le cytoplasme est entièrement vacuolisé, sont trouvées sur les prélèvements cutanés, comme dans la plupart des tissus des sujets atteints de maladie de FABRY. Cette vacuolisation intéresse les cellules endothéliales et musculaires lisses des petits vaisseaux, les cellules des muscles arrecteurs des poils, et les cellules endothéliales des glandes sudoripares.

b) En microscopie électronique (28-63-49) :

Les images observées sont dans le derme, alors que l'épiderme ne présente aucune anomalie.

Plusieurs types d'inclusions cytoplasmiques sont individualisés :

• un matériel filamenteux libre dans le protoplasme, sans membrane périphérique, pouvant être isolé ou sous forme d'un empilement lamellaire, avec par endroit des densifications.

• un matériel filamenteux en "bulbe d'oignon", souvent entouré d'une membrane plus ou moins continue.

• un matériel dense, très osmophile, compact, soit homogène avec une structure lamellaire par alternance de bandes claires et sombres de périodicité variant entre 40 Å (28) et 98 Å (96), selon les auteurs ; soit hétérogène avec un aspect granuleux du à la juxtaposition de zones plus ou moins sombres.

La présence d'une membrane entourant ces inclusions denses n'est pas constante. Le plus souvent, elle n'existe pas.

La forme de ce matériel est variable, généralement arrondie ou ovale. TANAKA et FROST (98), ont donné le nom de "figures myéliniques" aux structures lamellaires cytoplasmiques. Parfois, il prend l'aspect d'un anneau dense, contenant des inclusions granuleuses plus claires.

A noter qu'il a été observé (63), la présence de mitochondries au contact des inclusions denses avec effacement de la membrane mitochondriale au point de contact.

• un matériel vacuolaire, surtout observé dans les macrophages et contenant de manière non systématisée les éléments décrits ci-dessus.

2 3 .2 L'HYPOMYDROSE

L'hypomydrose complète fréquemment le syndrome cutané, mais surtout elle permet de comprendre, au moins en partie, les troubles de l'homéothermie que sont les accès fébriles de ces sujets.

En effet, exposés à de fortes températures ils ne présentent aucune ou peu de sudation.

Ce dysfonctionnement des glandes sudoripares reste discuté. Il pourrait s'agir (10-95) :

- soit d'une atteinte du système nerveux contrôlant la vascularisation des glandes sudoripares.
- soit d'une altération des vaisseaux eux-mêmes.

Dans les deux cas, les lésions seraient toujours le résultat de l'accumulation du matériel lipidique.

2 3 .3 LES DOULEURS

Les douleurs sont souvent le signe initial de la maladie, généralement mal interprété :

- Leurs caractéristiques :

Elles surviennent par crises sans qu'un facteur déclenchant soit retrouvé, si ce n'est parfois les températures extrêmes, chaudes ou froides.

Le malade les décrit comme des sensations de brûlures intenses, insupportables, invalidantes, le rendant incapable de travailler ou de mener une vie scolaire normale. De ce fait elles peuvent engendrer des troubles psychiques.

Les douleurs se situent généralement aux extrémités mais elles se présentent parfois sous une forme trompeuse évoquant une histoire abdominale de colique hépatique ou néphrétique ; parfois encore, il s'agit de paresthésie ou d'une hyperesthésie cutanée (92).

Fait caractéristique, ces douleurs ne sont pas calmées par les antalgiques majeurs, comme les opiacés, ni même par les barbituriques. Par contre, il a été démontré que des substances neurotropes comme la diphénylhydantoïne (22-46) ou la carbamazépine, font céder les douleurs. Des analgésiques à action centrale, telle la mépéridine sont également efficaces (10).

- Des phénomènes secondaires accompagnent inconstamment ces crises douloureuses : les mains et les pieds sont blancs ; les veines sont turgescents ; la peau ne transpire pas ; une fièvre avec accélération de la vitesse de sédimentation peut être observée ainsi qu'un oedème malléolaire ou palpébral.

Ces douleurs des extrémités observées chez beaucoup d'hémizygotés jeunes, disparaissent en général après 25 - 30 ans ; les femmes hétérozygotes peuvent souffrir dans l'enfance mais sous forme atténuée et non invalidante.

- Le diagnostic différentiel doit être fait avec :
- . Un syndrome de RAYNAUD.
 - . L'acrodynie.
 - . Les douleurs du rhumatisme articulaire aigu, surtout lorsqu'il existe une fièvre accompagnante.
 - . Certaines collagénoses en particulier la sclérodermie.
 - . Des pseudo douleurs hystériques.

2 3 .4 LES ACCES FEBRILES

Les accès fébriles sont observés chez l'hémizygoté enfant ou adolescent.

Ils accompagnent les crises douloureuses ou sont isolés, parfois associés à une accélération de la vitesse de sédimentation.

Ils cèdent spontanément et restent souvent inexpliqués, le diagnostic n'étant pas encore porté à ce stade de l'évolution.

Ils peuvent être expliqués d'une part par le dysfonctionnement des glandes sudoripares comme nous l'avons vu plus haut, et d'autre part, par une atteinte neurologique détruisant les noyaux pré-optique et paraventriculaire, responsables du contrôle central de l'homéothermie.

2 3 .5 LE SYNDROME OCULAIRE (92)

- La cornée présente des lésions caractéristiques comparables aux lésions vasculaires de la peau. Elle est dite "verticillée" : il s'agit d'opacités qui apparaissent d'abord diffuses et nuageuses, puis s'organisent en fins filaments irradiant à partir du centre de la cornée.

Généralement, ces lésions n'amènent pas le sujet à consulter, car elles ne sont accompagnées d'aucun trouble de la vue.

Elles sont très bien observées lors de l'examen à la lampe à fente

- La cataracte de la capsule postérieure est pathognomonique de la maladie de FABRY. Elle apparaît sous forme de lignes blanchâtres irradiant d'un point central.

- Le fundus présente des lésions vasculaires semblables à celles de la peau, avec des petits anévrysmes saciformes des veinules.

- Enfin, les vaisseaux rétiniens sont tortueux et anévrysmaux.

La dystrophie cornéenne s'observe chez pratiquement tous les hémizygotes et chez 80% de femmes hétérozygotes. Elle ne s'accompagne d'aucun trouble de l'acuité.

L'examen des yeux à la lampe à fente, de réalisation simple, et donc une aide diagnostique précieuse de part la spécificité des lésions, et leur quasi constance chez les malades ; il permet en particulier le dépistage de beaucoup de femmes vectrices.

2 3 .6 LE SYNDROME CARDIO-VASCULAIRE (10-57-84-92)

- On observe fréquemment un élargissement de la silhouette cardiaque : Il s'agit d'une cardiomyopathie résultant d'une hypertrophie des fibres myocardiques, dont les noyaux sont entourés de vacuoles lipidiques.

De plus, l'élévation de la pression artérielle, généralement trouvée chez ces sujets, aggrave constamment la dilatation cardiaque.

- Des signes d'ischémie myocardique peuvent apparaître avec des crises d'angor et même infarctus.

Sur le plan électrique, une inversion des ondes T et divers troubles du rythme sont observés.

- Sur le système vasculaire périphérique, des vacuoles correspondant à des inclusions graisseuses, sont présentes dans les muscles lisses de la tunique moyenne, et dans les cellules endothéliales des vaisseaux, conduisant à une artériopathie grave. Celle-ci, associée à la baisse de flux sanguin rénal, joue un rôle important dans la genèse de l'hypertension artérielle de ces sujets.

- Ils souffrent parfois de sensations de jambes lourdes, de varices des membres inférieurs, d'hémorroïdes.

Si l'atteinte cardio-vasculaire est constante sur le plan anatomo-pathologique, elle ne l'est pas sur le plan clinique, et les manifestations sont souvent tardives. Par contre, lorsqu'elles atteignent un stade terminal, elles sont gravissimes : une ischémie cardiaque et cérébrale se développe et le décès survient par accident vasculaire cérébral ou infarctus myocardique.

2 3 .7 LES POUMONS (10)

- leur atteinte entre dans le cadre de l'artériopathie diffuse du sujet : un bloc alvéolo capillaire se constitue par suite des lésions vasculaires pulmonaires. De plus, les cellules épithéliales bronchiques sont le siège d'inclusions lipidiques.

- Les manifestations cliniques sont à type de bronchites chroniques ou de dyspnées asthmatiformes.

Une insuffisance respiratoire aiguë peut très rarement être la cause du décès du malade.

2 3 .8 LE SYNDROME NEPHROLOGIQUE

L'atteinte rénale est prédominante.
Elle est progressive et évolue lentement vers un stade terminal dans la troisième phase de la maladie.

Avant l'existence des techniques d'épuration extra-rénale, cette atteinte était responsable de la plupart des décès des sujets. Actuellement, chez des malades pris en charge par hémodialyse périodique, d'autres atteintes en particulier cardio-vasculaires et neurologiques peuvent se mettre au premier plan, devenir gravissimes et faire le pronostic.

2 3 8.1 Les signes cliniques habituels ne sont absolument pas spécifiques de la maladie, et seule la biopsie rénale apporte les données pathognomoniques qui font le diagnostic.

- Il s'agit d'une protéinurie variable, trouvée dans l'adolescence, d'une hématurie généralement microscopique, d'une leucocyturie amicrobienne ou d'une cylindrurie.

- Souvent existe un pseudo diabète insipide pitressino-résistant (avec des urines abondantes et diluées), vraisemblablement du à la non sensibilité à l'hormone anti-diurétique du tube distal et du tube collecteur (37)

2 3 8 .2 L'étude du sédiment urinaire apporte

d'intéressantes données diagnostiques :

- En lumière polarisée, on observe des corpuscules biréfringents disposés en "croix de Malte" et correspondant à des formations lipidiques.

- Après colorations, standart par Periodic Acid Schiff, et spécifiques des graisses par noir et rouge Soudan, oil red O, on observe de grandes cellules spumeuses, muriformes, ressemblant à des rhagocytes, de 20 à 40 microns de diamètre et dont le noyau est rejeté en périphérie.

Ces cellules contiennent de très nombreuses inclusions vacuolaires claires, pouvant masquer le noyau.

Elles sont très rapidement lysées dans l'urine d'où la nécessité de l'examen d'urines fraîches émises au laboratoire.

La nature de ces cellules est discutée : s'agit-il de cellules tubulaires et glomérulaires rénales dégénérées, ou de macrophages bourrés d'inclusions lipidiques ?

• Pour la plupart des auteurs, les cellules épithéliales rénales surchargées de graisses, desquament en cellules spumeuses, et donnent les cellules muriformes observées dans le sédiment des urines. D'ailleurs, des cellules spumeuses ont été vues dans la lumière tubulaire.

• L'hypothèse de l'origine réticulo-endothéliale des cellules muriformes urinaires s'appuie sur l'observation de cellules très comparables dans la moelle osseuse des sujets porteurs de maladie de FABRY.

2 3 8 .3 L'étude histologique du rein :

a) en microscopie optique :

l'histologie du rein dans la maladie de FABRY a été étudiée par de nombreux auteurs dont COOLEY et MILLER (15), HAMBURGER (34), PHILLIPART (66), BUHLER (12), et GRUNFELD (33).

Le matériel utilisé provient de :

- Biopsie rénale à l'aiguille ou chirurgicale
- Prélèvement nécropsique
- ou de néphrectomie

L'examen se fait après coloration standart et coloration spécifique des graisses ; ces techniques sont complétées par une étude en lumière polarisée .

Des lésions caractéristiques sont observées. Elles sont très fréquentes chez l'hémizygote même en l'absence de signes cliniques et biologiques rénaux (51). Chez l'hétérozygote, la microscopie optique du rein peut être normale, les lésions seront alors visibles au microscope électronique. Il s'agit :

- d'une atteinte glomérulaire :

Toutes les cellules épithéliales de la capsule de BOWMANN ou podocytes sont atteintes : elles ont un aspect volumineux spumeux, leur cytoplasme est vacuolisé, donnant des glomérules colorés par : P.A.S., SOUDAN, OIL RED O.

A l'opposé, le cytoplasme des cellules endothéliales et intercapillaires mésangiales est d'aspect souvent normal. Il peut parfois être vacuolisé et renfermer des inclusions soudanophiles.

- d'une atteinte tubulaire :

Beaucoup moins constante et donc moins caractéristique : rarement observées sur toute la longueur du tube (31,34), elle prédomine au niveau de l'anse de HENLE et du tube distal. Il s'agit également d'une vacuolisation des cellules épithéliales avec présence ou non de granulations lipidiques. Ces cellules peuvent desquammer dans la lumière tubulaire et expliquer ainsi la présence des cellules mûrifor- mes décrites dans le sédiment urinaire.

- d'une atteinte vasculaire :

Les cellules musculaires lisses de la média des artères et artérioles rénales présentent les mêmes anomalies que les cellules épithéliales.

Entre les cellules, dans la substance fondamentale, des dépôts lipidiques biréfringents peuvent être observés.

Par ailleurs, des lésions non spécifiques de la maladie de FABRY sont décrites : il s'agit :

. au niveau glomérulaire (12-31) d'une hyalinisation du flocculus et d'un épaissement de la capsule de BOWMANN.

. au niveau tubulaire ; l'évolution peut se faire vers l'agrandissement de la lumière avec atrophie de l'épithélium (15-66).

. souvent, d'une néphrite interstitielle pouvant évoluer vers la fibrose. (12-31-50-66)

En conclusion, l'étude histologique et histo- chimique du rein permet de faire le diagnostic, même en l'absence d'autres signes. La lésion spécifique est la vacuolisation des podocytes.

b) en microscopie électronique (33 - 34 - 37 - 51)

Le cytoplasme des cellules vacuolaires observé au microscope optique, renferme un matériel osmiophile identique à celui décrit dans la peau.

Les quatre sortes d'inclusions sont retrouvées avec une fréquence variable. MALMQVIST (51), étudie ces formations et conclue à leur nature lysosomiale.

2 3 .9 LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

Il est présent chez 30% des malades.

2 3 9 .1 Sur le plan anatomopathologique

- Dans le système nerveux, la surcharge lipidique est limitée à certaines groupes de neurones (70) : Les cellules nerveuses atteintes sont situées dans les plexus mésentériques, le système sympathique, la corde thoracique, le noyau dorsal du vague, la substance réticulée (87), les noyaux préoptique, paraventriculaire et supraoptique, le noyau basal de l'amygdale cérébelleuse, les cellules non pigmentées de la substance noire, l'hippocampe, et les noyaux antérieurs du thalamus.

Les cellules atteintes sont ballonnées, vacuolaires, répondant à la description classique faite pour le peau et le rein.

- Comme dans tous les tissus, existe un dépôt lipidique dans les cellules musculaires lisses de la média des artères et des artérioles, responsable de la pathologie vasculaire cérébrale décrite ci-dessous.

2 3 9 .2 Les signes cliniques neurologiques :

Ils sont très polymorphes.

- Le plus souvent, il s'agit d'accidents vasculaires cérébraux de type ischémique (70) survenant chez des sujets jeunes (25 ans) (10).

- Des signes déficitaires peuvent être constatés, soit moteurs (hémiparésie), soit sensitifs (hémianesthésie).

- Il peut s'agir également d'une aphasie (2), de signes cérébelleux avec syndromes vertigineux (2), de signes irritatifs avec des crises comitiales, généralisées ou Bravais Jacksonniennes, et signes électro-encéphalographiques.

- Le diabète insipide constaté chez certains malades peut être expliqué par l'atteinte du centre hypothalamique anti-diurétique (noyau supra-optique).

- Des signes psychiatriques ont été décrits (4 5) :

Une psychose avec idées paranoïdes, hallucinations auditives, amnésie transitoire a été rapportée chez un homme de 26 ans porteur de la maladie de FABRY. Un traitement par la phénoxybenzamine, un agent alpha-bloquant, a entraîné la rémission des signes psychiatriques à deux reprises. Cette action est restée mal expliquée : effet sympatholytique ? effet neurologique ? ou autre ?

- Des signes digestifs à type de diarrhée, vomissement sont dus à l'atteinte des plexus mésentériques.

2 3 .10 AUTRES SIGNES PLUS ACCES-

SOIRES :

2 3 10 .1 Atteintes musculo squelettiques (10) :

.....

Il peut être observé :

- Une déformation de l'articulation interphalangienne distale des doigts limitant leur extension ;

- Une nécrose de la tête fémorale avec zones infarcies opaques aux rayons X.

- Une ostéoporose vertébrale dorsale (9 5).

2 3 10 .2 Atteintes du système réticulo-endothélial (10).

.....

Des cellules vacuolaires sont retrouvées dans la moelle osseuse, le foie, la rate et les ganglions. Dans la moelle, des macrophages ont l'aspect des cellules muriformes décrites plus haut dans le sédiment urinaire. Il en résulte une baisse de l'activité hématopoïétique, aggravée par l'installation d'une insuffisance rénale sévère. Ces phénomènes peuvent aboutir à une anémie grave (9 5).

2 3 10 .3 Atteintes endocriniennes :

.....

Elles sont rares.

Le plus souvent, elles portent sur les caractères sexuels avec parfois, chez les hommes hémizygotés une virilité peu développée, une pilosité rare et une fertilité diminuée.

2 3 10 .4 Caractéristiques physiques générales du

.....
sujet (10) :

Il est à noter :

- Une paleur cutanée avec surtout des mains et des ongles blancs. Par contre, lorsque il n'existe pas d'anémie, les muqueuses ont une couleur normale.

- Une face typique (95), caricaturale avec une bouffisure périorbitaire, des pommettes rouges, une bosse frontale, un maxillaire inférieur et des lèvres proéminents ; il peut exister une diminution de la mobilité de l'articulation temporo-maxillaire.

- Une apparence jeune pour l'âge.

2.4 ETUDE BIOCHIMIQUE

SPECIFIQUE DE LA MALADIE DE FABRY.

2 4 .1 RAPPEL BIOCHIMIQUE SUR LES SPHINGOLIPIDES (Tableau n°2)

Sur le plan physiopathologique, la maladie de FABRY est une maladie :

- de surcharge en sphingolipides,
- lysosomique,
- liée à une enzymopathie par déficit en une enzyme lysosomiale,
- héréditaire liée à une mutation génique.

La voie catabolique concernée est unique et sans suppléance ; ce fait implique qu'une anomalie à une étape a pour conséquence un arrêt de la chaîne catabolique et généralement une accumulation d'un produit pouvant être toxique pour les tissus.

2 4 1 .1 Les sphingolipides :

- Ils sont classiquement répartis en trois catégories
structurales :

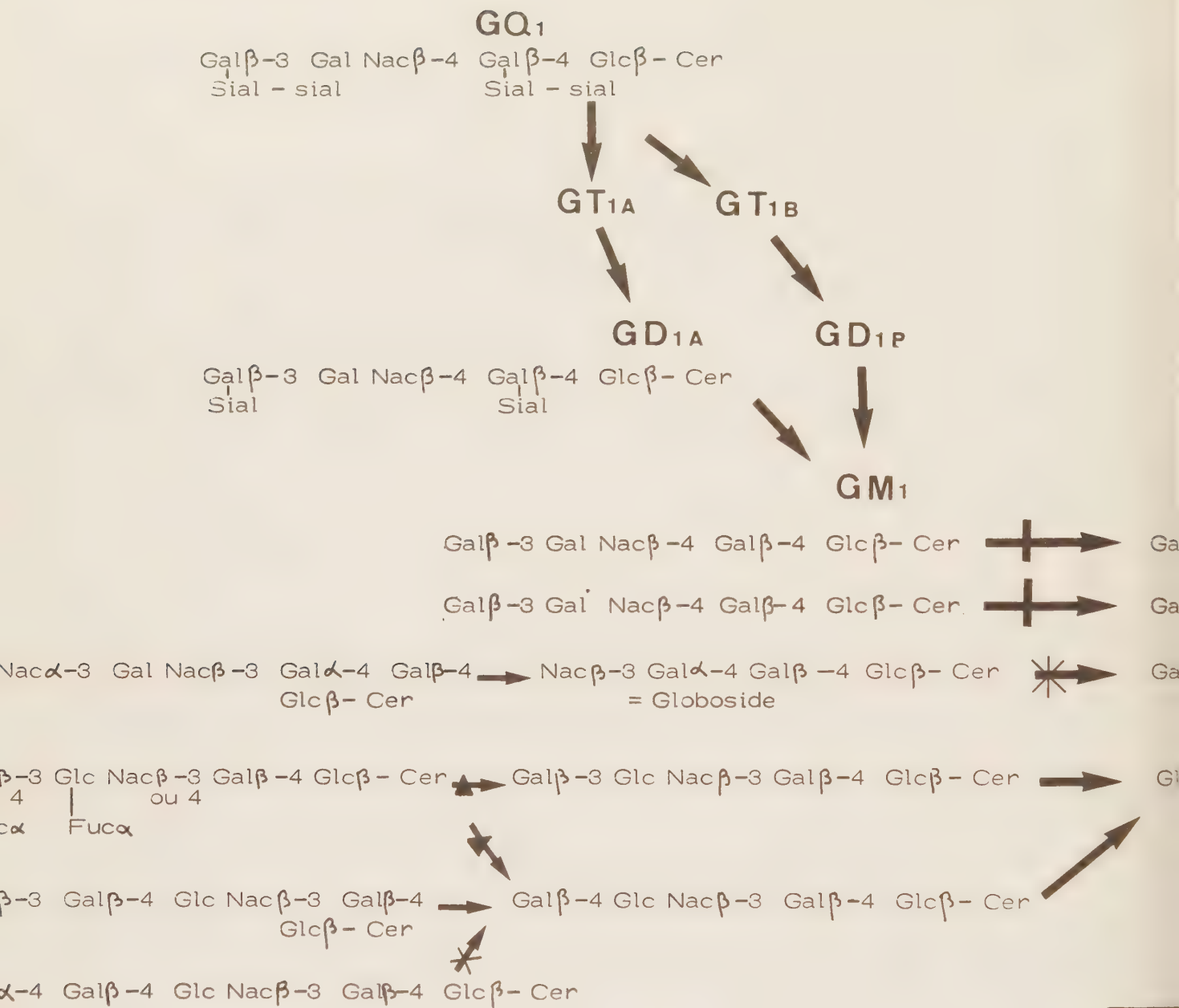


TABLEAU N° 2



MALADIE DE TAY SACHS.



MALADIE DE NIEMANN PICK



MALADIE DE GAUCHER.



MALADIE DE FARBER



MALADIE DE KRABBE.



FUCOSIDOSE.



MALADIE DE LANDING.

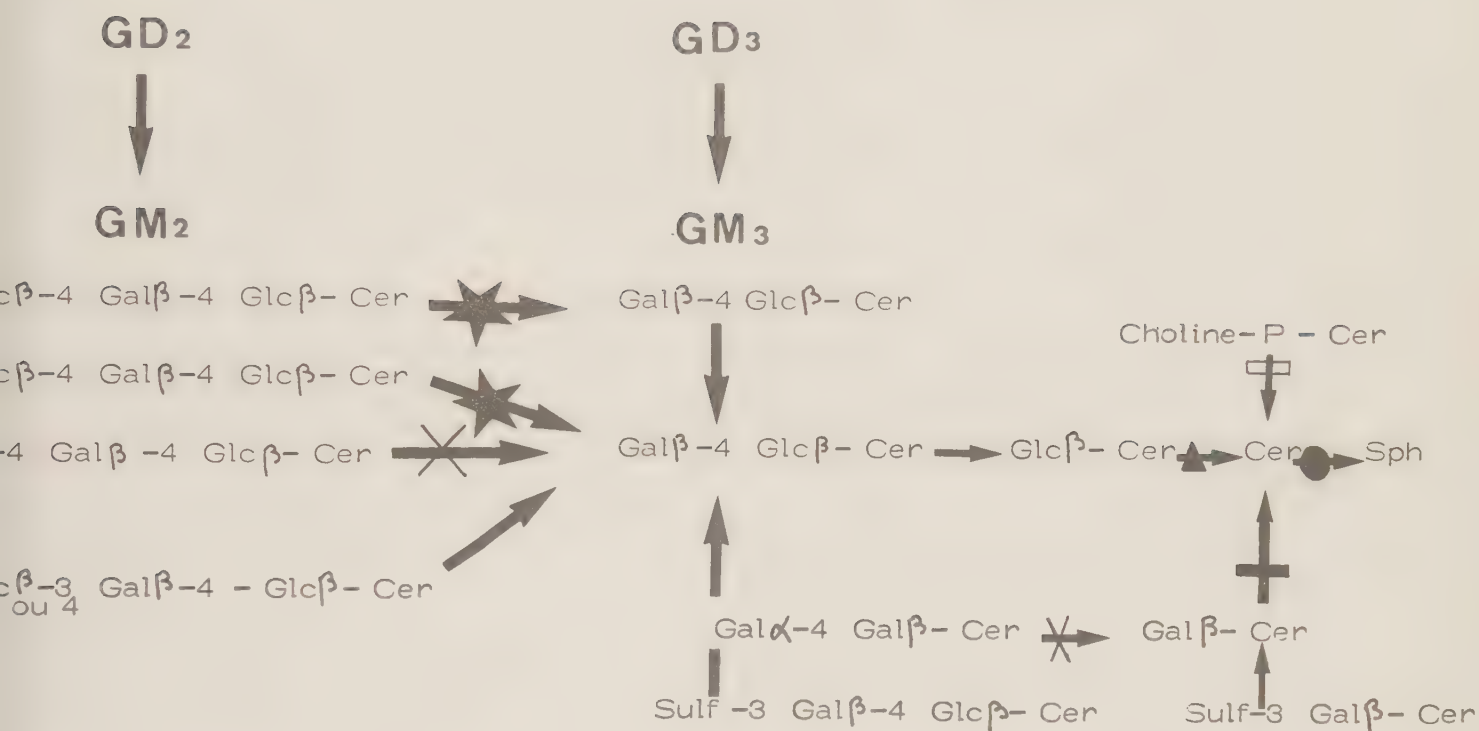


MALADIE DE FABRY.



MALADIE DE SANDHOFF.

LE



DE

Sph = Sphingosine, Cer = Ceramide, Glc = Glucose, Gal = Galactose,
Glc Nac = N. acétylglucosamine, Gal Nac = N. acétylgalactosamine,
Fuc = L. Fucose, Sial = N. acétylneuraminique, GM = monosialoganglioside,
GD = disialoganglioside, GQ = tetrasinganglioside, Sulf = sulfuryl.

. Les sphingophospholipides ou sphingomyélines, composés de céramide et de phosphorylcholine.

. Les sphingosidolipides neutres ou glycolipides neutres composés d'un ou de plusieurs oses fixés sur le céramide.

. Les sphingosidolipides acides, comprenant les gangliosides et les sulfatides, et se caractérisant par la présence respective de radicaux acide sulfurique et N-acétylneuraminique (sialique).

- Leur répartition dans l'organisme est différente :

. Dans le système nerveux (myéline, neurones, cellules gliales) se trouvent préférentiellement les galactocérébrosides, les gangliosides et sulfatides. Lorsqu'ils s'accumulent, la pathologie observée est précoce et surtout neurologique.

. D'autres sphingolipides ont une répartition diffuse dans l'organisme, principalement au niveau des membranes cellulaires : ce sont les glucocérébrosides, les glycolipides neutres et les sphingomyélines. Les syndromes pathologiques correspondant sont variés, et peuvent apparaître à tout âge de la vie.

- Les sphingolipides ont tous une structure lipidique commune appelée céramide

Celle ci est constituée de sphingosine amidifiée par un acide gras de C 16 à C 26. Dans les glycosphingolipides neutres, à la partie céramide, sont attachées des unités carbohydrates diverses, par un pont glycosidique, entre l'extrémité réductrice de l'ose et le groupe hydroxyle en 1 du céramide.

- Le métabolisme des glycosphingolipides neutres :

. La biosynthèse se fait dans toutes les cellules à partir du céramide, par action successive de glycosyl-transférases. La plupart des glycosphingolipides sont fabriqués par les cellules où ils sont trouvés ; l'observation d'une spécificité des tissus en ce qui concerne la nature et le taux de ces différents corps, confirme cette notion : par exemple , le sphingolipide érythrocytaire (globoside : Gal Nac-Gal-Gal-Glc -Cer) est probablement synthétisé dans les érythroblastes et incorporé alors dans la membrane érythrocytaire.

Le pool plasmatique des glycosphingolipides neutres semble avoir une source principale : une étude sur sang de porc, montrant que les glycolipides des globules rouges sénescents, passent directement dans le plasma et représentent environ 80% du taux de glycosphingolipides neutres du plasma circulant.

. Le catabolisme des sphingolipides a été étudié dans de nombreux laboratoires et bon nombre de glycosylhydrolases (glycosidases) ont été individualisées ; chaque étape catabolique est contrôlée par une enzyme lysosomique spécifique de pH optimun acide . Ces enzymes ont une spécificité large :

a) dans les conditions de dosages, il y a à la fois hydrolyse du substrat naturel et du substrat artificiel ; alors que dans la cellule, au niveau des lysosomes, il existe des facteurs proteiques activateurs, naturels, rendant la spécificité plus étroite. Ce fait est également démontré pour la bétaglucosidase et l'hexosaminidase.

b) Il est à noter l'existence d'isoenzymes de spécificité différente : certains sont étroitement spécifiques du substrat naturel et peu ou même inactif sur le substrat artificiel, et inversement.

2 4 1 .2 Les différentes sphingolipidoses (tableau n° 3)

Il s'agit principalement des maladies de FARBER, de NIEMANN PICK, de KRABBE, de SCHOLZ, des gangliosidoses de TAY-SACHS et de SANDHOFF, de la maladie de GAUCHER ainsi que de la maladie de FABRY. D'autres affections sont parfois classées dans le groupe des sphingolipidoses : essentiellement la fucosidose que l'on peut considérer comme une mucopolidose.

2 4 .2 LES ANOMALIES BIOCHIMI-

-QUES DANS LA MALADIE DE FABRY.

2 4 2 .1 Les lipides accumulés (67-95) Tableau N° 4

- Un céramide trihexoside : l'alphagalactosyl 1-4 Bétagalactosyl 1-4 Béta glucosyl 1-1 Céramide, le principal quantitativement. Ce corps est trouvé anormalement abondant dans pratiquement tous les tissus des sujets atteints de la maladie de FABRY, sauf dans les érythrocytes. Il semble donc que la plupart des tissus soient concernés par le catabolisme des sphingolipides type globoside. Les accumulations maximales sont observées dans le rein, les ganglions lymphatiques, les vaisseaux, la prostate, et les ganglions du système nerveux autonome. Le céramide trihexoside est également trouvé en excès dans le plasma, le sédiment urinaire, et les cultures de fibroblastes cutanés, ce qui le rend facilement accessible au dosage biochimique.

<u>Nom de la Maladie</u>	<u>Transmission Génétique</u>	<u>Date de debut des symptômes</u>	<u>Déficit enzymatique</u>	3
Maladie de FARBER		Naissance	céramidase	
GM ₂ Gangliosidose de type I, ou maladie de TAY - SACHS	Autosomale Récessive	4 - 6 mois	N acétyl-β- glucosaminidase A	
GM ₂ Gangliosidose de type II, ou maladie de SANDHOFF		3 - 6 mois	N acétyl-β- glucosaminidase A et B	
GM ₂ Gangliosidose de type III, "juvénile"		2 - 4 ans	déficit partiel en héxosaminidase A	
GM ₁ Gangliosidose généralisée de type I ou maladie de LANDING	Autosomale récessive	Naissance	β Galactosidase Isoenzymes A - B-C	
GM ₁ Gangliosidose de type II "juvénile"	Autosomale récessive	entre 6 et 20 mois	β Galactosidase (déficit moins important que da type I)	

TABLEAU N°3

Les différentes sphingolipidoses

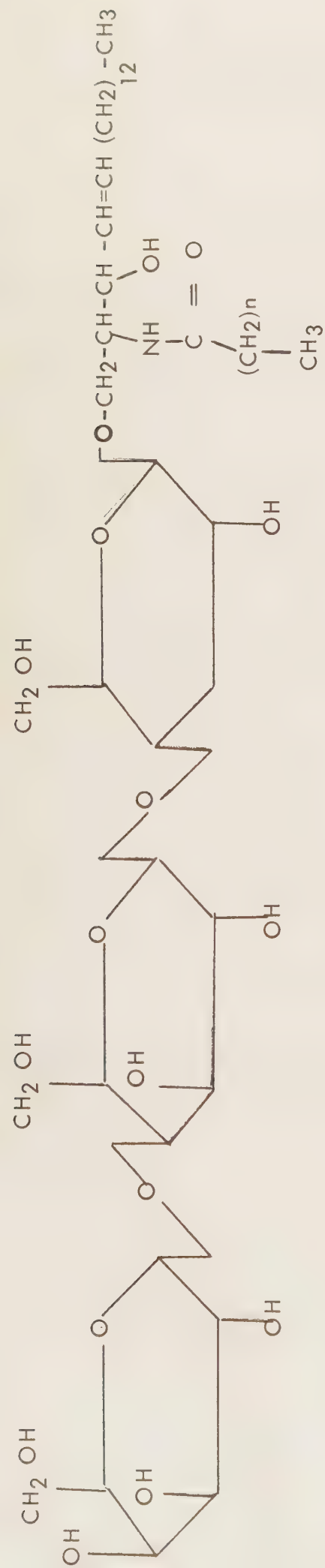
Lipides Accumulés Lieu d'accumulation		Symptomatologie Principale	37
céramide	Foie, rein, poumons, ganglions, nodules sous cutanés	- Nodules sous cutanés et viscéraux, - Troubles articulaires, respiratoires, neuro- logiques et intellectuels - Mort en 1 à 2 ans	
ganglioside GM2 ++ sialo GM2 ganglioside +	SNC Foie, rate Hématies	- Troubles neuropsychiques majeurs : Idiotie, hypotonie aboutissant à une quadriplégie spasmodique. - Atrophie optique = cécité-tache rouge cerise au FO	
ganglioside GM2 - sialo GM2 ++ oligosaccharides globoside	SNC Viscères	- Identique à TAY-SACHS - De plus : hypertrophie viscérale : hépato- splénomégalie	
gangliosides GM2 et GA2	SNC		
gangliosides GM1 sialo GM1 MPS (kératane sulf.) sialo MPS oligosaccharides (3 Gal. terminal)	Viscères SNC	- Dymorphie faciale - Troubles osseux (syndrome de HURLER) - Hépato spléno mégalie évidente - Retard psychomoteur grave - Troubles visuels + tache cerise (50%) - Mort à 2 ans	
kératane sulfate sialo MPS gangliosides GM1	Viscères	- Absence de dymorphie faciale - Retard psychomoteur (+ lent que I) - Absence de troubles osseux, visuels, viscéraux	
gangliosides GM1	SNC		

<u>Nom de la maladie</u>	<u>Transmission Génétique</u>	<u>Date de début des symptômes</u>	<u>Déficit enzymatique</u>
Leucodystrophie métachromatique de type infantile (= LDMC)	Autosomale récessive (plusieurs gènes)	entre 12 et 18 mois	-Aryl sulfatase A - Cérébrosidase sulfate-sulfate
Leucodystrophie métachromatique de type "infantile tardive" ou "juvénile"	Autosomale récessive (contrôle de plusieurs gènes)	après 18 mois	Aryl sulfatase A (déficit moins complet)
Leucodystrophie métachromatique de type "adulte"	autosomale récessive ?	adulte jeune	Aryl -sulfatase A-(déficit peu important)
Leucodystrophie métachromatique avec déficit multiple en sulfatases (souvent classée dans les mucopolidoses)	Autosomale récessive (indépendante de la LDMC)	1ère année de la vie	• Aryl-sulfatase A-B-C- , • Stéroïdes sulfatases, sulfiduramate sulfatase, hépatosulfatase
Maladie de GAUCHER type I, ou non neuropathique chronique ("adulte"), la plus fréquente .	Autosomale récessive	-enfance -le plus souvent adulte	Glucosyl céramide - β Glucosidase (lysosomale)
Maladie de GAUCHER type II, ou neuropathique aiguë (infantile)	Autosomale récessive	8 mois	Glucosyl céramide- β glucosidase
Maladie de GAUCHER type III, ou neuropathique subaigue ("juvénile")	Autosomale récessive	Après 8 mois	β Glucosidase (mis en évidence dans le cerveau)

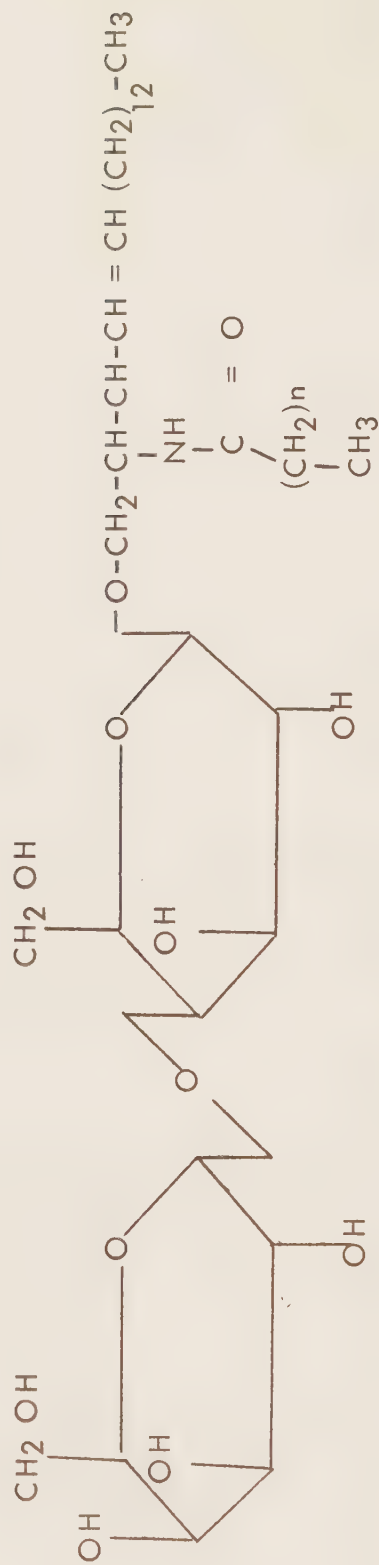
atides	SNC Rein	-Dégénérescence du SN central et périphérique - Régression psychique - Troubles visuels
atides	SN Rein	- Sémeidogie voisine de la précédente mais .prédominance des signes psychiques au début .évolution plus lente vers la régression psychomotrice.
atides	SN	-Détérioration psychique modérée évoluant vers une démence organique. - Quelques troubles neurologiques : (mouvements anormaux, troubles sphinctériens, épilepsie) - évolution lente (plusieurs années)
atides	SN, Viscères urine	- Régression psychomotrice, dysmorphie modérée - signes neurologiques : hypertonie, tremblements, épilepsie, - ichtyose, troubles respiratoires, - hépato splénomégalie - troubles sensoriels (myopie-hypoacousie)
opolysaccharides	Viscères,urine	
cosyl-céramide	Rate Foie	- Absence de signes neurologique - Hépato splénomégalie + + + - Signes d'hypersplénisme (pancytopénie) - Fragilité osseuse - Evolution très lente
cosyl-céramide	Rate SN ?	- Régression psychomotrice - Atteinte des nerfs craniens - Hypertonie généralisée évoluant vers l'hypotonie - Hépatosplénomégalie - adénopathies - Evolution rapide
lucosyl - ramide ?	Viscères	- Atteinte neurologique mineure - Hépato splénomégalie - Atteintes osseuses - Douleurs abdominales - Fièvre inexpliquée - Evolution moins rapide que type II

<u>Nom de la Maladie</u>	<u>Transmission Génétique</u>	<u>Date de début des symptômes</u>	<u>Déficit enzymatique</u>
Galactosyl cérébroside lipidose ou leuco- dystrophie à cellules globoides, ou maladie de KRABBE	Autosomale Récessive	3 à 6 mois	-Galactosyl céramide β Galactosidase - Lactosyl céré- mide β galacto- sidase I - Cérébroside sulfatide-sulfo- transférase.
<u>SPHINGOMYELINES LIPIDOSES OU MALADIE DE NIEMANN PICK</u> Type A, ou forme aigue neuropathique	Autosomale Récessive	Naissance	Sphingo-myélin- ase (taux 10% de la normale)
Type B, ou forme chronique	Autosomale Récessive	Premiers mois	Sphingo-myélin- ase (20%)
Type C, ou forme subaigue ("juvénile")	Autosomale Récessive	-nourisson - enfance le plus souvent	Sphingomyélinase (taux voisin de normale)(isoenzyme me II déficiente)
Type D, ou variant NOVA SCOTTIA	Autosomale Récessive	-parfois nais- sance - nourisson	Sphingomyélinase normale ou élevée (activité globale)
Type E, ou forme de l'adulte	Autosomale Récessive	Adulte	-sphingomyélinase normale (activité globale). -isoenzyme II déficiente dans Foie.

charge en Galac- yl-sphingosine. d'exès en Galac- yl-céramide, lac- yl-céramide. ficit relatif en atides	SNC	- Troubles neurologiques : hyperirritabilité puis quadriplégie spastique avec crises convulsives - Atrophie optique = cécité - Détérioration psychique - Mort en quelques mois
ingomyéline ux X 20)	SN Viscères	- Dysmorphie faciale - Hépatosplénomégalie - Régression psychomotrice - Cécité - surdité - Mort avant 4 ans
ingomyéline x X 35 dans le e)	Foie Rate	- Hépatosplénomégalie - Etat neuropsychique sensiblement normal - peut atteindre l'âge adulte
hingomyéline égère augmenta- on)	Rate	- Troubles neuropsychiques s'aggravant progres- sivement - Hépatosplénomégalie - Mort dans la deuxième enfance ou l'adolescence
hingomyéline aux X4) cholestérol ospholipides	Viscères SN	- Ictère néonatal - Hépatosplénomégalie - Atteinte neuropsychique - Mort dans la deuxième enfance
hingomyéline	Viscères	- Splénomégalie ou hépatosplénomégalie - SN indemne.



Gal α -4 Gal β -4 Glc β -Cer = Céramide trihexoside



Gal α -4 Gal β -Cer = Céramide dihexoside = Digalactosyl céramide

- un céramide dihexoside, le digalactosyl céramide l'alpha-galactosyl 1 - 4 Bétagalactosyl 1-1 Céramide.

Ce corps est presque exclusivement présent dans le rein, le sédiment urinaire et le pancréas. Il apparaît comme un composé mineur chez l'homme : au contraire chez la femme hétérozygote, le digalactosyl céramide est proportionnellement plus important.

- un céramide pentahexoside, s'accumule en quantité négligeable.

2 4 2 .2 Le déficit enzymatique :

.....

- En 1967, BRADY (7) met en évidence un déficit enzymatique en céramide trihexosidase, à l'origine de la maladie.

- En 1970, KINT (41) montre qu'il s'agit d'une alpha-galactosidase.

- Les travaux récents portent sur l'étude des formes moléculaires multiples de l'alpha-galactosidase. Elles sont déterminées grâce aux techniques suivantes :

. L'inactivation par la chaleur (20) a permis d'individualiser deux composants, l'un thermolabile, l'autre thermostable, le premier représentant 75% et le second 25% de l'activité de l'enzyme dans les leucocytes du sujet normal. Chez l'hémizygote elle est égale à environ 10% de la normale et thermostable. La maladie de FABRY se caractérise donc par un déficit en alpha-galactosidase thermolabile.

. L'électrophorèse (38), permet d'observer deux principales bandes de migration, A et B, chez le sujet normal. En cas de maladie de FABRY, il n'existe qu'une seule bande, correspondant à celle de migration lente du témoin, l'isoenzyme B.

. L'électrofocalisation :

HO (38), note sept pics d'activité d'alpha-galactosidase dans un foie normal, alors que dans un foie d'un sujet atteint de la maladie de FABRY, un seul pic isoélectrique à pH 4,3 est observé.

KANO (39) note quatre pics chez le sujet normal, et un seul pic chez le sujet atteint de la maladie de FABRY, de pH correspondant à celui de l'isoenzyme II ou (B).

Corrélations entre ces résultats (44)

En fait on peut retenir quatre pics d'activité alpha-galactosidase détectés par électrofocalisation ; les trois derniers pics trouvés par HO étant mineurs.

Les pics A et B isolés en électrophorèse correspondent schématiquement aux pics I et II isolés en électrofocalisation ; l'isoenzyme I ou A étant thermolabile et l'isoenzyme II ou B étant thermostable. Les enzymes correspondantes ont été purifiées (44).

- Les propriétés physico-chimiques de l'alpha-galactosidase :

- Le pH optimum : l'activité enzymatique est trouvée maxima à pH 4,6 pour le plasma, pH 4,8 pour le sérum, pH 4,5 pour les urines (20), pH 4,5 pour le foie (38).

- Le mésoinositol inhibe le composé thermolabile du plasma.

- La constante de MICHAELIS K_m est différente suivant les isoenzymes. Elle est élevée pour l'isoenzyme II et faible pour les autres ; la K_m de l'activité résiduelle de l'alpha-galactosidase dans la maladie de FABRY est élevée, et comparable à celle de l'isoenzyme II (83).

- Un traitement par la neuraminidase (4-6), affecte l'isoenzyme A et non le B. Le composant traité A reste différent de B en ce qui concerne la migration électrophorétique et est toujours thermolabile.

- Les deux isoenzymes A et B normaux sont immunologiquement différents selon ROMEO (75), qui les étudie à l'aide d'antisérums antienzymes.

EN RESUME :

- Il existe, selon les tissus, deux principales isoenzymes A et B ou I et II présentes chez les sujets normaux. Par contre dans les leucocytes, l'isoenzyme IV est prédominante (83).

- En cas de maladie de FABRY, l'isoenzyme B, thermostable, physico-chimiquement identique à celle du sujet indemne, est présente à des taux comparables aux taux témoins.

- SCHRAM et HAMERS en 1977 (86), émettent l'hypothèse, confirmée par KUSIACK (44) d'une différence de structure et de spécificité des deux isoenzymes : le composant A est une alpha-galactosidase alors que le B est une N-acétyl-alpha-galactosaminidase. Les deux isoenzymes sont actifs sur les substrats artificiels, mais leur activité sur les substrats naturels (CTH) est différente (300 fois plus faible pour l'isoenzyme B que pour l'isoenzyme A).

2 4 2 .3 Applications diagnostiques :

.....

Deux types de méthodes sont envisagés dans le but d'affirmer le diagnostic d'angiokératose de FABRY :

- Le dosage des CDH et CTH (17-18-102) :

Il se fait principalement dans les urines et le plasma, et accessoirement dans les cultures de fibroblastes. Il s'agit de techniques chromatographiques réalisées sur les échantillons des urines de 24 heures ou de plasma, permettant de doser isolément le CDH et le CTH.

- La mesure de l'activité enzymatique :

Elle se fait dans le plasma et les leucocytes, généralement à l'aide d'un substrat artificiel, la paranitrophényl-alpha-D-galactopyranoside par méthode colorimétrique ou le 4 méthylumbelliféryl-alpha-D-galactopyranoside par méthode fluorimétrique (20-38-41).

L'étude enzymatique peut également être faite dans les larmes (16), et les racines des cheveux (32-91).

Le diagnostic anténatal (8), peut être fait en prélevant des cellules foetales par amniocentèse à la 17 ème semaine de gestation.

Il faut noter que des observations de malades présentant un tableau clinique évocateur de maladie de FABRY, en particulier des angiectasies, avec une activité alpha-galactosidase normale ont été rapportées (13-62). Cependant, il semble préférable d'essayer de classer ces sujets dans le cadre des autres angiokératoses, soit liées à un autre déficit enzymatique notamment la fucosidose type A, soit celles évoquées plus haut dans le diagnostic différentiel des signes cutanés.

2 . 5 L'ETUDE GENETIQUE

2 5 .1 LE MODE DE TRANSMISSION :

Cette affection est transmise par un gène de structure porté par le chromosome X. Ce fait s'appuie sur l'absence de consanguinité chez des parents d'un malade, l'absence de transmission de père à fils, la transmission statistiquement évidente de mère à fils, et surtout les expériences de mesure de distance entre les loci sur le chromosome X (61)

2 5 .2 LA PENETRANCE ET

L'EXPRESSIVITE :

- Le gène est très pénétrant chez l'hémizygote, mais les manifestations cliniques sont variables d'une famille à l'autre, et d'un homme à l'autre à l'intérieur d'une même famille. Ce fait semble dû à des différences de mutation intragénique sur le locus de FABRY, altérant la séquence d'acides aminés primaires de l'enzyme.

- Chez l'hétérozygote, la pénétrance n'est pas complète, et l'expression clinique est encore plus variable. Ceci est expliqué de façon très satisfaisante par l'hypothèse de Mary LYON (47), d'inactivation d'un chromosome X dans les cellules embryonnaires, permettant de comprendre l'existence de deux populations cellulaires distinctes dans les cultures de fibroblastes cutanés d'une hétérozygote (74), et l'hétérogénéité des valeurs de l'alpha-galactosidase chez ces sujets (depuis des taux normaux jusqu'à des taux comparables à ceux de l'hémizygote).

Ce mode de transmission d'une maladie héréditaire, liée au chromosome X, a été retrouvé pour d'autres affections dont le déficit en glucose -6- phosphate déshydrogénase (93), et le syndrome d'ALPORT ou néphropathie héréditaire (60).

En conséquence, dans les maladies de cette classe, aucun des fils d'un hémizygote n'est atteint, mais toutes les filles vectrices du gène malade ; tous les fils d'une hétérozygote sont malades, et la moitié des filles portent le gène.

3 ETUDE D'UN CAS

3.1 L'OBSERVATION :

Monsieur COS. André est né le 3 Juin 1934 à Toulouse. Il est de type méditerranéen, mesure 1,68m et pèse 53 Kg.

Il est agent technique d'une entreprise d'état, et travaille à temps plein.

3 1 .1 dans ses antécédents familiaux, on relève une grande fréquence de pathologie vasculaire dans les ascendants maternels. Ceux ci seront étudiés plus loin lors de l'enquête génétique, dans les éléments diagnostiques.

Monsieur COS. est fils unique et n'a pas d'enfant.

Aucun antécédent personnel médical ou chirurgical n'est à signaler, en dehors d'une épididymite avec varicocèle en 1953, et d'une stérilité par azoospermie, découverte en 1968 lors d'un bilan d'adoption.

3 1 .2 L'histoire de la maladie :

* Entre 1942 et 1949, jusqu'à l'âge de 15 ans, le sujet présente des douleurs à type de brûlures, limitées aux mains et aux pieds, résistantes aux traitements antalgiques banaux.

* En 1948, l'examen systématique de médecine scolaire met en évidence des traces de protéinurie.

* En 1953, à l'âge de 19 ans à l'occasion du bilan de l'épididymite, la protéinurie est dosée : 0,30gr/l.

En même temps, apparaissent des oedèmes des chevilles sans hypertension artérielle, et quelques angectasies sont relevées au niveau des bras et des hanches.

Dans le cadre du bilan étiologique de cette épididymite, une urographie intra-veineuse montre deux reins de

taille normale, légèrement bosselés, sécrétant de façon synchrone dans des délais acceptables, sans anomalie pyélocalicielle ; les images urétérales et vésicales sont normales.

* En 1955, lors de son service militaire, la protéinurie est retrouvée, sans hématurie, dans les suites d'une angine et un traitement par pénicilline est instauré.

* Par la suite, la protéinurie est toujours retrouvée lors des examens systématiques ; la valeur maxima est de 4gr/24h.

* En Mars 1974, un bilan systématique pratiqué dans le cadre de la médecine du travail révèle un début d'altération de la fonction rénale avec une azotémie à 11mmol/l (0,66gr/l) et une créatininémie à 204 micro mol/l (23mg/l). Les clairances sont respectivement à 0,45ml/s (27ml/mn) pour l'urée, et 0,85ml/s (51ml/mn) pour la créatinine.

A cette époque, l'examen pratiqué montre :

- . un syndrome vasculaire débutant, avec une rétinopathie hypertensive de stade I, une hypertrophie ventriculaire gauche sur un bloc complet de la branche droite, alors que par ailleurs le coeur est normal à l'examen radioscopique ; l'auscultation cardiaque et la tension artérielle sont normales, les pouls périphériques sont tous perçus.

- . un oedème discret des chevilles gardant le godet.

- . le reste de l'examen est sensiblement normal, en particulier les fosses lombaires sont souples, indolores et les reins ne sont pas perçus à la palpation.

- . une seconde urographie intra-veineuse, montre des reins de volume normal, présentant des déformations de cavités pyélocalicielles compatibles avec une pyélonéphrite chronique non obstructive. Les uretères sont légèrement dilatés et hypotoniques.

- . le complément du bilan biologique montre :

- + une formule numération sanguine normale,
- + une vitesse de sédimentation légèrement accélérée à 14 unités arbitraires à la première heure, et 41 unités arbitraires à la deuxième heure,
- + un bilan électrolytique d'alcalose métabolique avec une réserve alcaline à 31mmol/l (31mEq/l),
- + une hyperuricémie à 518 micro mol/l (87mg/l),
- + les antistreptolysines O sont à 50 unités et le protidogramme est normal.

+ dans les urines le compte d'Addis et le culot sont normaux ; on relève l'absence de germes banaux ; par contre il existe toujours une protéinurie à 2,65 g/24h, et par deux fois l'oxalurie reste élevée à 70mg/24h.

A ce stade de la maladie, devant l'insuffisance rénale et le syndrome vasculaire, la biopsie rénale n'est pas pratiquée et deux diagnostics sont évoqués : soit une pyélonéphrite chronique non obstructive, soit une néphropathie interstitielle chronique avec hyperoxalurie.

Il est alors prescrit un traitement apportant 9 g de succinimide et 200 mg d'allopurinol par 24h associé à un régime hypopurinique et hypooxalique.

*En juillet 1974, l'uricémie et l'oxalurie se sont normalisées.

*En 1975, le syndrome vasculaire et l'insuffisance rénale s'aggravent, avec une tension artérielle à 160mm de mercure pour la maxima et 90mm de mercure pour la minima, une augmentation de l'indice de Sokolow, une créatininémie à 602 micro mol/l (68mg/l) ; avec la sévérité de l'insuffisance rénale, apparaît une anémie : l'hématocrite est à 33% pour 6,5mmol/l d'hémoglobine (10,4 g/100). Au traitement précédant est ajouté 7,5mg de pindolol par jour.

*En Février 1976, la fonction rénale est très altérée avec une urémie à 43,2mmol/l (2,60 g/l) une créatininémie à 841 micro mol/l (95mg/l) ; l'uricémie est à 518 micro mol/l (87mg/l), la clairance résiduelle de la créatinine est de 2,5ml/mn.

Le malade est alors hospitalisé pour subir une série d'examens évaluant le retentissement de cette insuffisance rénale :

• Le bilan hématologique montre une anémie microcytaire hypochrome, l'hémoglobine est à 6,1 mmol/l (9,8g/100), l'hématocrite est à 30%, le fer sérique est à 16,3 micro mol/l (91 micro g/100) pour une capacité latente de fixation de 53,7 micro mol/l (300 micro g/100) soit un taux de saturation de 30%.

• le bilan osseux met en évidence : sur le plan clinique, l'absence de douleur ; sur le plan radiologique des clichés osseux (crâne, bassin, fémurs, mains et colonne vertébrale) normaux ; sur le plan biologique une calcémie à 2,5mmol/l (100mg/l), une phosphorémie à 1,5 mmol/l (46mg/l), des phosphatases alcalines à 3 u.B soit 16,2 u.l. la ponction biopsie osseuse montre des lésions d'hyperparathyroïdie avec ostéofibrose et augmentation de la résorption osseuse ; de plus, on note une discrète ostéopénie sans ostéodose.

Le médullogramme est sensiblement normal ; les colorations des graisses ne sont pas pratiquées.

. Le bilan hépatique révèle une flèche de matité hépatique de 10cm.

Dans le sang :

+ La détection de l'antigène Hbs par radioimmunologie est négative,

+ Les transaminases SGOT et SGPT sont respectivement à 10 et 12mUI/ml,

+ Le cholestérol total est à 5,03mmol/l (1,95g/l) et le cholestérol estérifié est à 3,9mmol/l (1,50g/l),

+ La bilirubine totale est à 18,8 micro mol/l (11mg/l), l'indirecte est à 15,4 micro mol/l (9mg/l),

+ Les taux de rétention de la brome sulfonephtaleine (5mg/Kg) sont de 40% à 15' et de 2% au bout d'une heure.

. Le bilan cardiovasculaire montre une tension artérielle à 100mm de mercure pour la maxima et 50 mm de mercure pour la minima, debout et couché, sous 7,5mg de Pindolol par 24h.

L'auscultation cardiopulmonaire est normale. Il persiste une hypertrophie ventriculaire gauche radiologique et électrique.

L'électrocardiogramme donne des éléments suivants :

+ fréquence cardiaque 60 battements par minute,

+ intervalle P.R. à 16 centièmes de seconde,

+ intervalle QT à 32 centièmes de seconde,

+ indice de Sokolow à 37mm,

+ axe de QRS à plus 30°

+ bloc complet de la branche droite.

. Le bilan neurologique ne met en évidence aucun signe clinique de polynévrite.

L'électromyographie montre des vitesses de conduction nerveuse à 30m/s dans le sciatique poplité interne droit, 38m/s dans le sciatique poplité interne gauche, 57m/s dans le sciatique poplité externe droit, et 72,5m/s dans le sciatique poplité interne gauche. Les temps de latence distale sont de 6,5m/s dans le sciatique poplité externe droit, 8m/s dans le sciatique poplité externe gauche.

Au total bien que le syndrome vasculaire soit bien contrôlé, l'apparition de l'anémie, de l'atteinte osseuse et d'une neuropathie débutante font que le traitement par hémodialyse itérative est instauré ; il sera réalisé au moyen d'une fistule artério-veineuse radio-radiale anté-brachiale gauche. Sept mois plus tard le traitement de suppléance est réalisé à domicile.

Le sujet se traite 18 heures par semaine avec un dialyseur à plaques, comportant 1m² de membrane cuprophane de 13,5 microns.

Un traitement complémentaire apporte 100mg de fer intra-veineux par semaine, 200mg d'allopurinol par 24h et 3g de tétrahydroxy trialuminium dioxyde par 24 heures.

* En Janvier 1977, le malade est hospitalisé pour un épisode douloureux aigu de l'hypochondre droit, associé à des nausées et vomissements ; un mois auparavant, il a présenté le même tableau qui a cédé spontanément en 48 heures.

L'examen clinique de l'abdomen ne révèle alors aucune anomalie ; le bilan biologique montre des transaminases normales ainsi que la bilirubine, l'amylasémie, la calcémie la formule numération sanguine ne s'est pas modifiée ; le sérodiagnostic Eberth est négatif ; les urines sont stériles et la flore fécale est normale.

La cholécystographie orale montre une vésicule biliaire normale sans image de lithiase. L'abdomen sans préparation est également normal.

Au cours de cette hospitalisation, les lésions cutanées sont à nouveau étudiées ; elles font revoir les diagnostics évoqués, en soulevant l'hypothèse de maladie de FABRY, que confirme la biopsie cutanée.

* De Février à Mars 1978, aucun événement pathologique particulier n'est à signaler. Le traitement par hémodialyse est poursuivi sans problème à domicile, à raison de 3 séances par semaine de 6 heures chacune.

Un contrôle systématique clinique et biologique est réalisé tous les deux mois.

3 1 .3 L'examen actuel, clinique et

para-clinique simple :

. L'état général est satisfaisant. Monsieur COS. mène une vie familiale et professionnelle normale. Son poids de base est à 53Kg, avec une prise d'environ 1Kg entre chaque séance d'hémodialyse.

. Sur le plan fonctionnel, il ne présente jamais de douleurs des extrémités et les crises aiguës abdominales n'ont pas récidivé depuis Février 1977. Il ne transpire pas, même exposé à une forte chaleur. Il est à noter que ce sujet présente une stérilité sans impuissance.

. Les signes physiques :

. L'inspection révèle une pâleur conjonctivale et cutanée modérée. L'absence d'oedèmes des membres inférieurs, en particulier avant les séances d'épuration et surtout la présence des angiectasies caractéristiques de la maladie de FABRY.

PHOTO N° 1 . André COS. : Angiectasies de la région du "caleçon" et des bras.



tion classique :

Leur topographie répond à la descrip-

Elles sont visibles essentiellement sur le bassin, les fesses, la partie supérieure des cuisses, jusqu'aux genoux ; mais également sur les bras, les creux sus claviculaires et la base du cou ; ces dernières localisations sont d'apparition récentes. Ces lésions sont nombreuses et de petites tailles (inférieur à 1mm) ; certaines sur les hanches et les bras sont kératosiques, elles ne s'effacent pas à la vitropression.



sur le plan cardiovasculaire et pulmonaire, la tension artérielle est bien contrôlée par l'ultrafiltration, elle est à 130mm de mercure pour la maxima et 70mm de mercure pour la minima ; le pouls est à 70 battements par minute, régulier ; les pouls périphériques sont tous perçus. L'auscultation cardiopulmonaire est normale, sans signe de surcharge hydrosodée.

La cardiomégalie radiologique existant dans le bilan de Février 1976 a régressé ; le rapport cardiothoracique est normal. Par contre les signes d'hypertrophie ventriculaire gauche électrique sont inchangés.

L'abdomen, les fosses lombaires sont souples et indolores. Le foie, la rate et les reins ne sont pas palpables.

Sur le plan neurologique, aucun signe clinique de polynévrite ou d'irritation centrale n'est à signaler. La motricité et la sensibilité sont normales. Les réflexes ostéotendineux aux quatre membres sont normaux et symétriques. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion.

L'électroencéphalogramme est strictement normal.

L'examen des organes génitaux externes ne révèle aucune anomalie. Le spermogramme montre une azoospermie responsable de la stérilité.

Sur le plan biologique :

Le bilan de l'épuration extra-rénale montre que les concentrations pré et post dialytiques sont respectivement à :

Urée	19,6 mmol/l (1,18 g/l)	5,3 mmol/l (0,32g/l)
Créatinine	867 micromol/l (98mg/l)	319 micromol/l (36mg/l)
Uricémie	351 micromol/l (51mg/l)	119 micromol/l (20mg/l)
Natrémie	133 mmol/l (133mEq/l)	140 mmol/l (140mEq/l)
Kaliémie	4,5 mmol/l (4,5mEq/l)	3,6 mmol/l (3,6 mEq/l)
Réserve alcaline	20 mmol/l (20 mEq/l)	22 mmol/l (22mEq/l)
Protides totaux	74 g/l	

L'hématocrite est à 33% avec 6,8mmol/l (11g/100) d'hémoglobine. La formule sanguine est normale. Le fer sérique est à 17,7 micro mol/l (99 micro g/100), la capacité latente de fixation est à 30,4 micromol/l (171 micro g/100), la capacité totale de fixation est à 48,3 micromol/l (270 micro g/100) soit un taux de saturation à 37%. La transférine est à 2,2 g/l (220mg/100)

La glycémie est à 5,17mmol/l (0,93 g/l) ; la calcémie avant dialyse est à 2,33mmol/l (93 mg/l) et après dialyse à 2,63 mmol/l (105 mg/l). La phosphorémie est à 1,5 mmol/l (47 mg/l) et les phosphatases alcalines sont à 3,5 u.B .

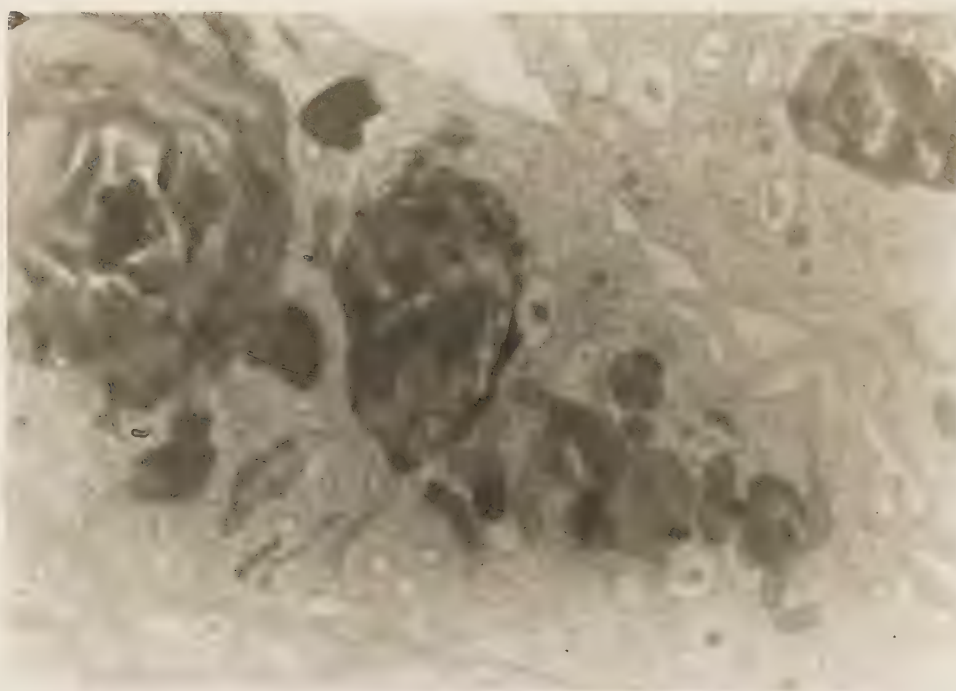
Le bilan lipidique montre des lipides totaux à 7,2 g/l ; les triglycérides sont élevés à 3,2 mmol/l (2,80 g/l) alors qu'en Avril 1977 ils étaient à 1,4 mmol/l (1,25 g/l). Le cholestérol estérifié est à 4 mmol/l (1,55 g/l).

Le bilan hépatique montre une bilirubine totale à 17,1 micromol/l (10 mg/l), des transaminases SGOT et SGPT respectivement à 5 et 6 mU/ml. La recherche de l'antigène HbS est négative. L'amylasémie est trouvée à 130 U.l . Le complément sérique C₃ est à 110mg/l.

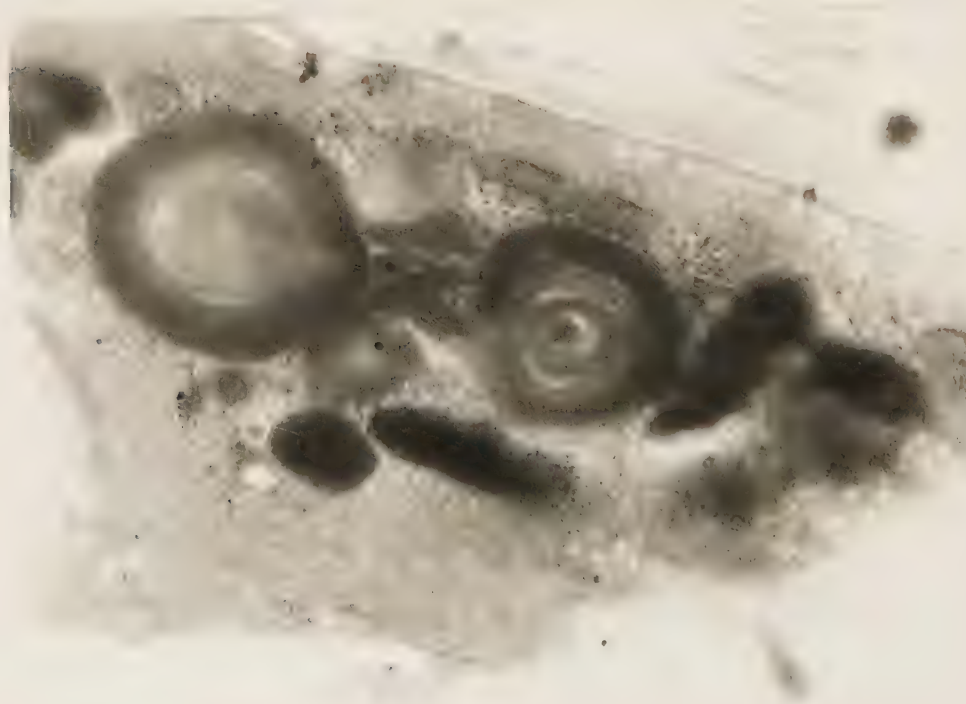
La testostérone plasmatique est à 12,5 nano mol/l (360 nano g/100ml) ; dans les urines L.H est à 13 unités internationales par 24 heures, et FSH est à 21 unités internationales par 24 heures.

PHOTO N°3

André COS. : Biopsie cutanée examinée au microscope électronique. Grossissement 10 000. Inclusions de type pain à cacheter dans une cellule endothéliale

PHOTO N° 4

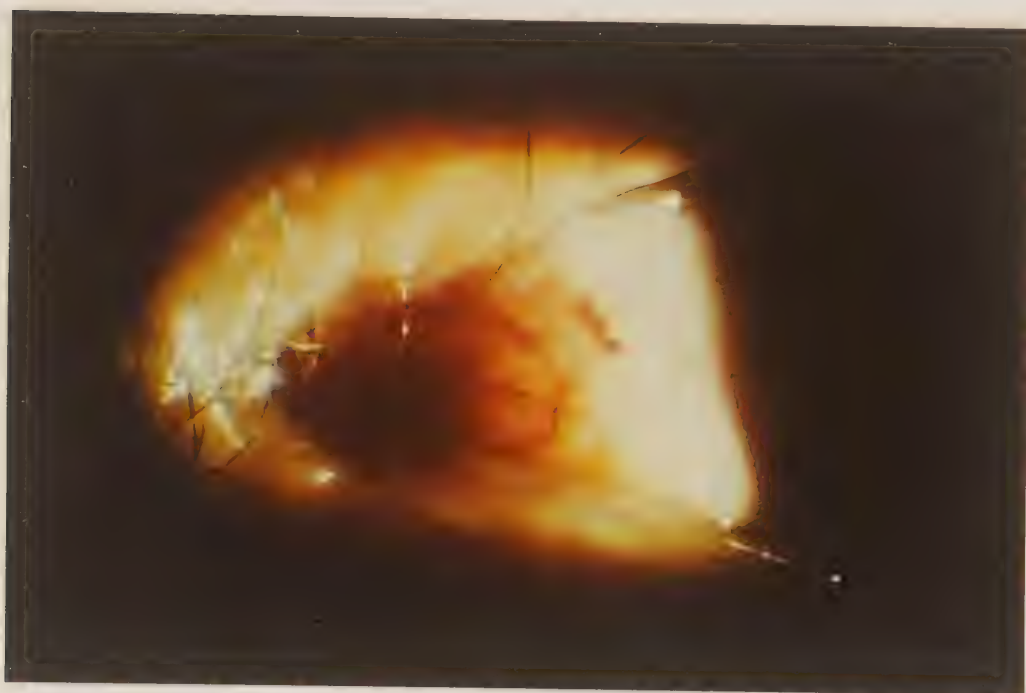
André COS. : Biopsie cutanée examinée au microscope électronique. Grossissement 23 000. Inclusions denses pseudomyéliniques coupées longitudinalement et transversalement, dans un histiocyte.



. Des dilatations vasculaires du réseau de la conjonctive bulbaire, des culs de sac supérieur, inférieur, et de la caroncule.

PHOTO N°5

André COS. : Dilatations vasculaires du réseau de la caroncule.



. Une dystrophie cornéenne verticillée, donnant une impression digitiforme pigmentée de brun.

- Un examen du fond d'oeil (appareil Kowa) montrant une sinuosité vasculaire anormale, artérielle et veineuse, avec en périphérie des images de shunt.

- Une angiographie du fond d'oeil (fluoresceine 10% 5cc intraveineux en 30 secondes - appareil Olympus de Ferlux, modèle GRC 2)

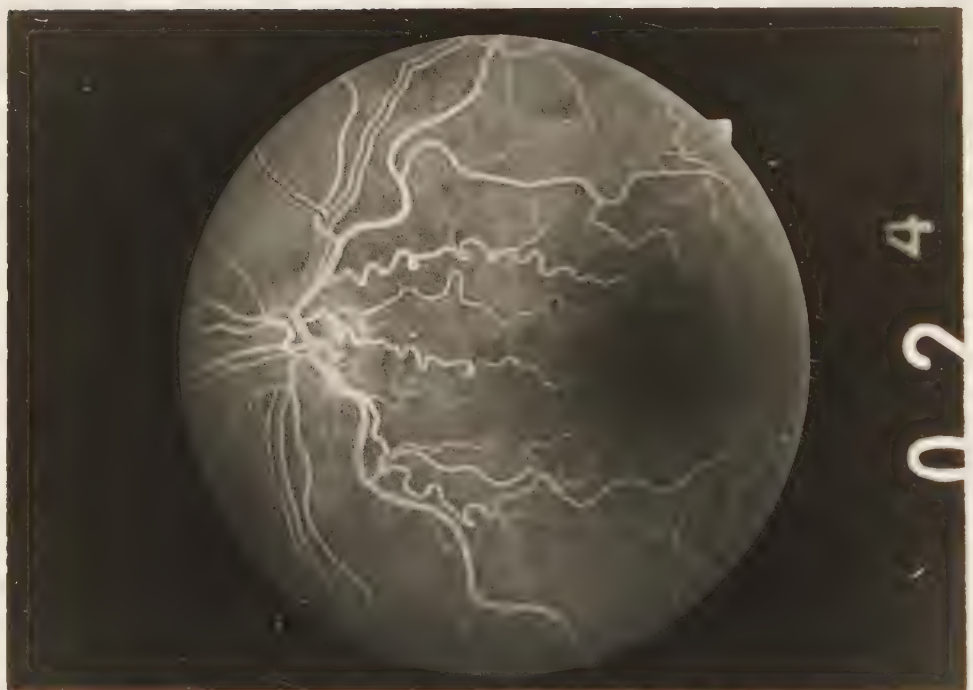
Elle révèle :

• La tortuosité très importante des vaisseaux rétiniens, surtout au niveau de l'oeil gauche (Photo N° 6)

• L'absence d'ectasie veineuse et de shunts artério-veineux au niveau du pôle postérieur.

PHOTO N° 6

André COS. : Artériographie du fond d'oeil à la fluoresceine. Temps artério-veineux objectivant la tortuosité des vaisseaux rétiniens.



3 2 .3 Etude biochimique spécifique

3 2 3 .1 Mesure de l'accumulation lipidique urinaire en CTH et CDH :

A) Méthode et Matériel : Selon DESNICK (17-18) ,
VANCE (102) et SWEELEY (102).

La méthode est longue et passe par plusieurs étapes :

1) Extraction des lipides totaux du sédiment urinaire :

Elle se fait sur des urines de 24 heures ou plus, uniquement si leur pH est inférieur à 7, pour éliminer le risque d'infection urinaire.

Elle consiste en :

- Une centrifugation à 4°c pendant 30 minutes, à 1500 g.
- Un lavage du culot avec sérum chloruré isotonique.
- Une nouvelle centrifugation.
- Un traitement du culot obtenu par 200ml de chloroforme méthanol dans le rapport 1/1.
- Une agitation à l'aide d'un barreau aimanté pendant 15' à la température de la pièce.
- Une filtration sur verre fritté moyen.
- Une extraction du résidu par 200ml de chloroforme méthanol dans le rapport 2/1.
- Une nouvelle extraction par 100ml de chloroforme méthanol saturé avec $\text{NH}_4 \text{OH}$ dans le rapport 7/1.
- Une évaporation des filtrats obtenus.
- Une recombinaison avec :
 - . 3 aliquotes de CH C1 (100ml)
 - . 2 aliquotes de méthanol (50ml)
 - . 2 aliquotes de chloroforme méthanol dans le rapport 2/1 (50ml).
- Une filtration sur verre fritté moyen.

- Ensuite, 40ml d'eau distillée sont ajoutés; le mélange est agité avec précaution et laissé à décanter une nuit.

2) Fractionnement des différents lipides :

- La phase inférieure du mélange est recueillie, évaporée à sec et reprise dans le minimum de chloroforme.

- Ensuite, est effectuée une chromatographie sur colonne (30cm de haut sur 1cm de diamètre) ; l'absorbant est l'acide silicique activé auparavant pendant 12 heures à 80°C et repris à la sortie de l'étuve par le chloroforme.

- Puis, la séparation est réalisée par 4 éluations successives :
 . 100ml de chloroforme entraînent les lipides neutres,
 . 20ml d'acétate d'éthyle entraînent les pigments,
 . 200ml d'acétate méthanol (rapport 9/1) entraînent les glycosphingolipides,
 . 100ml de méthanol entraînent les phospholipides.

3) Méthanolyse alcaline douce :

- La fraction glycosphingolipidique est évaporée, reprise avec 1ml de chloroforme, 1ml de Na OH à 0,6 N, et laissée une heure à la température ambiante.

- Ensuite, le mélange est neutralisé par 1,2ml de HCl méthanolique à 0,5 N, 1,7ml d'H₂O et 3,4ml de CHCl₃.

- Puis, sont réalisés :

o une agitation et une centrifugation permettant d'obtenir les glycosphingolipides débarrassés des phospholipides.

o et deux lavages successifs par un mélange méthanol-eau (rapport 1/1). La phase inférieure est recueillie et évaporée sous azote à 50°C.

4) Chromatographie en couche mince pour séparer les

différents glycosphingolipides :

- Préparation de la couche mince avec du gel H et du borate (technique de KEAN).

- Saturation de la cuve au maximum 4 heures avant la migration avec du chloroforme méthanol H_2O (rapport 100/42/6).

- Activation des plaques 2 heures à $90^{\circ}C$.

5) Libération des sucres :

=====

- Elle est effectuée par méthanolyse acide.

Chaque fraction glycosphingolipidiques est évaporée à sec ; puis, on ajoute 1ml de méthanol HCl anhydre (titre 1 à 2 N), et on chauffe pendant 3 heures entre 80 et $100^{\circ}C$ (dans des tubes scellés).

- Après refroidissement, on ajoute $0,2ml$ d'eau et $150ml$ de mannitol ($0,3$ moles de solution de mannitol à 2 moles par ml) dans du méthanol à 99% . Ensuite, 3 extractions successives à l'hexane enlèvent les méthylesters d'acides gras.

- Après neutralisation par du carbonate d'argent, pendant 2 heures en agitant, on procède à une centrifugation à $2\ 000$ tours par minute pendant 10 minutes. Puis, deux lavages successifs du culot avec du méthanol permettent de recueillir les méthyl glycosides et le mannitol.

6) Chromatographie en phase gazeuse des sucres :

=====

- Sur une colonne de 2 mètres avec garniture OV 1, taux d'imprégnation de 3% , granulométrie de 100 à 120 mesh, et four à 160° isotherme.

- La triméthylsilysation des sucres est faite avec le mélange pyridine, hexaméthyl-désilazane, triméthyl-délarasilane (rapport $5/2/1$).

- $200ml$ de ce mélange sont versés sur le résidu, évaporé à sec sous azote, de chaque fraction, et laissé $1/2$ heure à température ambiante.

- Un micro litre est injecté sur la colonne.

- Après migration, on mesure les aires intégrées des différents composants.

- Entre glucose et galactose, dans un mélange équimoléculaire, le rapport des aires intégrées est de 1. Par contre avec le mannitol, il est de 1,25.

Donc :

$$n \text{ moles de glucose} = \frac{\text{aire des pics de glucose}}{\text{aire des pics de mannitol}} \times 1,25 \times n \text{ moles de mannitol}$$

Les différents glycosphingolipides s'identifient qualitativement et quantitativement grâce :

- au rapport moléculaire entre glucose et galactose,
- à la position sur la couche mince.

B) Les Résultats . dans les urines
 . exprimés en micro moles / 24 heures

	CTH	CDH	Globoside
Sujet Normal	0,015	Traces	Traces
André COS.	0,25 0,30	Traces	Traces

3 2 3 .2 Mesure du déficit enzymatique :

Pour notre sujet, elle a été réalisée sur les leucocytes.

A) Méthode : elle comprend deux phases :
La préparation des globules blancs et le dosage
lui même.

1) Préparation des leucocytes :

Ils proviennent de 10ml de sang veineux
recueilli sur anticoagulant.

Ils ont obtenus par décantation à l'aide
d'une solution contenant du polyvinyl pyrrolidone, le tube étant d'abord
incliné à 45%, puis vertical.

Le culot leucocytaire est lavé trois
fois avec du sérum chloruré isotonique et de l'oxalate d'ammonium

Ensuite, est réalisée une lyse leucocytaire
par trois centrifugations-décantations et traitement par ultrasons, 3 fois
30 secondes.

Puis on ajoute de l'eau tritonée X 100 à 2°/oo et on centrifuge à 5000 tours par minutes.

2) le dosage proprement dit :

On fait incuber 100ml de substrat méthylumbélliférone alpha-galactopyranoside (2mg/ml) sur tampon acétate, pH 4,5 , 0,1 M, avec 50 micro-litres d'extrait leucocytaire préparé auparavant.

L'arrêt de la réaction se fait par le diéthylaminoéthane (DAE) 0,1 M à pH 10,5 , 900 micro litres pour 30 micro litres du mélange substrat-globules blancs.

La libération de méthylumbélliférone donne une fluorescence qui est lue sur un spectrophotomètre.

B) Résultats :

Parallèlement à l'alpha-galactosidase, ont été dosées d'autres activités enzymatiques, en particulier la bêta-galactosidase et la bêta-hexosaminidase totale (A et B)

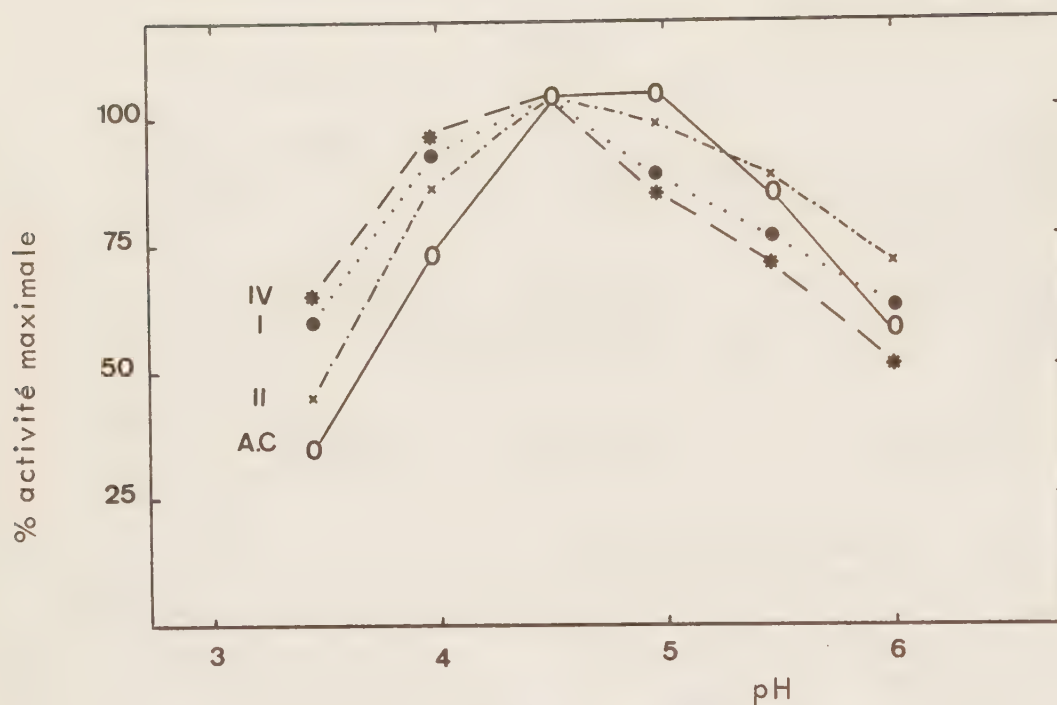
LES TAUX : Ils sont tous exprimés en nanomoles/mn/mg de protéines.

	Alpha Gal leucocytaire	Béta Gal leucocytaire	β Hex. leucocytaire
Valeurs extrêmes du sujet témoin	0,55 - 1,90	1,70 - 5,50	5 - 13
André COS.	0,054 0,09	2,40	8,3

- Recherche des isoenzymes :

Chez notre sujet, les études de l'inactivation par la chaleur, de la migration en électrofocalisation et de la constante de MICHAELIS, montrent qu'il existe une activité enzymatique résiduelle se comportant comme l'isoenzyme II du sujet normal.

Voir les Tableaux N° 5-6-7-8.



Effet du pH sur chaque forme moléculaire de l'alpha-galactosidase du
 sujet normal I (. .) II (x---x) IV (*---*)

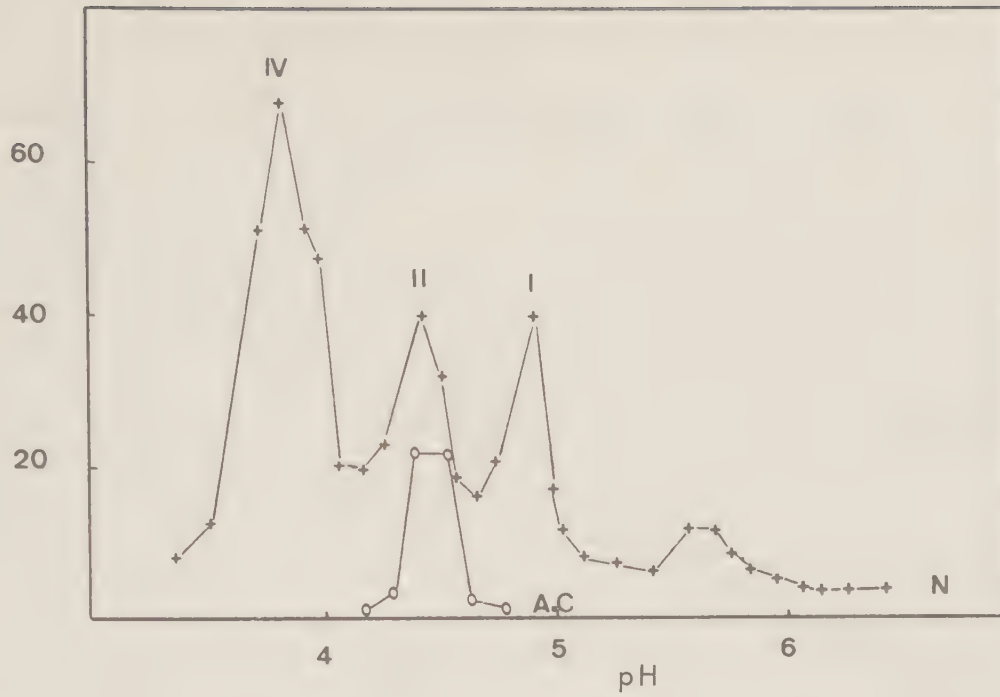
et de l'alpha galactosidase résiduelle d'André COS. (0—0) A.C ;

toutes les formes sont acides et ont un pH optimum voisin de 4,5
 dans les leucocytes.

TABLEAU N° 5

D'après R. SALVAYRE (83)

Méthylumbelliferyl - alpha - galactosidase
nano moles/ml/mn.

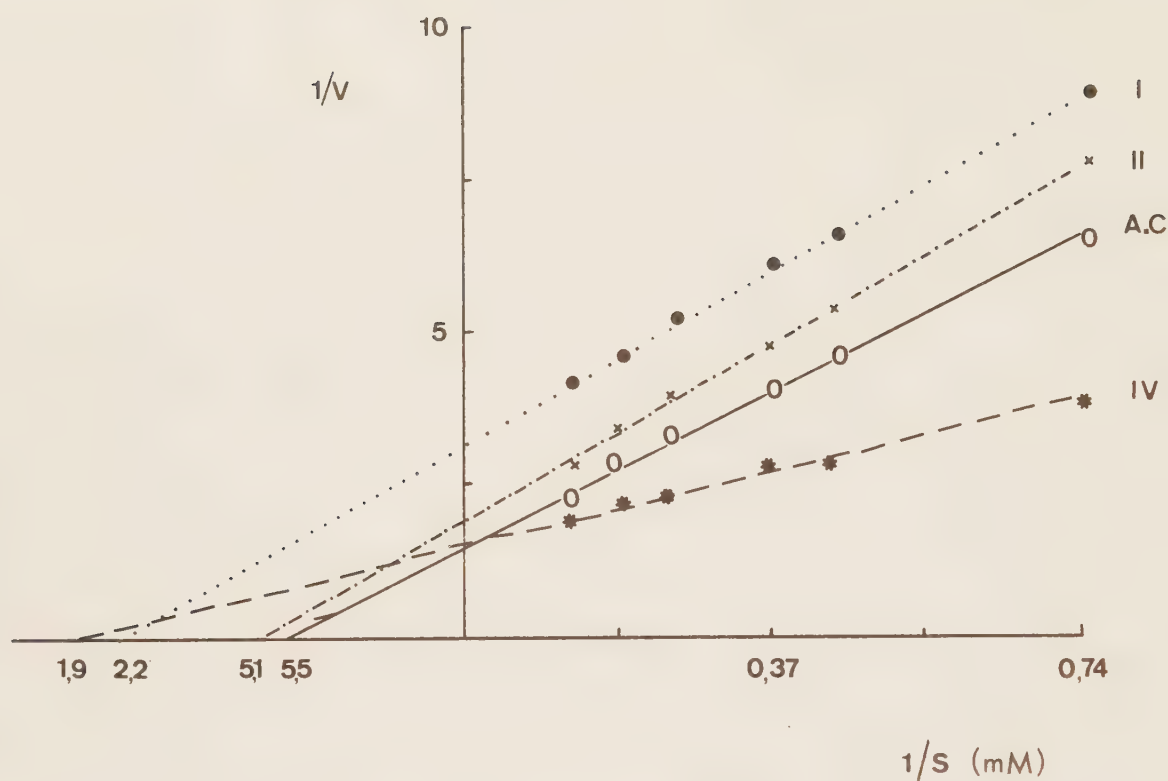


Electrofocalisation de l'alpha-galactosidase leucocytaire de sujet
normaux (N + — +) et d'André COS. (A.C. o — o)

Les formes moléculaires séparées par cette technique sont numérotées
selon KANO (39).

TABLEAU N° 6

D'après R. SALVAYRE (83)

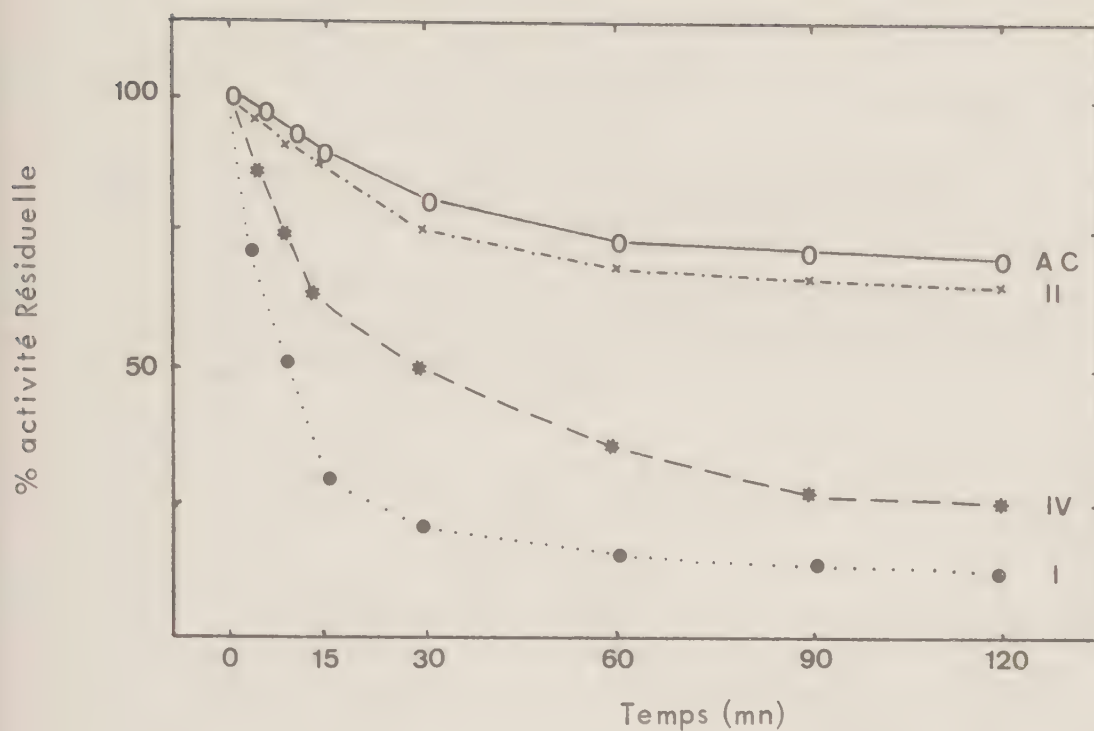


Représentation de LINEWEAVER - BURK pour l'activité des formes I (● . . ●) ,
 II (× — — ×) , et IV (* — — *) et de l'alpha-galactosidase résiduelle
 d'André COS (A.C 0 — — 0) avec le substrat méthylumbelliferyl alpha-galacto
 pyranoside, $K_{m_I} = 2,2\text{mM}$, $K_{m_{II}} = 5,1\text{mM}$, $K_{m_{IV}} = 1,9\text{mM}$, K_m André COS.
 $= 5,5\text{mM}$.

Etude dans les leucocytes

TABLEAU N° 7

D'après R. SALVAYRE (83)



Dénaturalisation thermique des diverses formes moléculaires de l'alpha-Galactosidase du sujet normal et d'André COS, des aliquotes de chaque fraction I (●...●) , II (x---x) , IV (*—*) , et de la fraction résiduelle chez André COS (AC O—O) , sont incubés à 50° C sans modification du pH des fractions (pH_i). A divers intervalles de temps, des échantillons sont prélevés et dosés pour l'activité de Méthylumbelliferyl galactosidase.

Etude dans les leucocytes

TABLEAU N° 8

D'après R SALVAYRE (83)

3 2 .4 Etude du sédiment urinaire

Elle est faite sur les urines fraîches émises au laboratoire.

- l'examen en lumière polarisée entre lame et lamelle montre la présence de quelques corpuscules biréfringents.

- A l'examen du culot urinaire, après coloration au Soudan, des cellules "mûriformes", de grande taille, au cytoplasme vacuolaire et au noyau altéré, sont observées en petit nombre.

3 2 .5 Enquête Génétique

Monsieur André COS., n'a pas de collatéraux, ni de descendant naturel. Dans ces ascendants :

- Son père COS. Raymond est décédé à l'âge de 65 ans, accidentellement.

Etant donné le mode de transmission de cette affection la famille paternelle n'est pas concernée et n'a pas été étudiée.

- Sa mère CAN. Marie, âgée de 72 ans, est hypertendue depuis 1940. Elle a présenté quatre nécroses myocardiques, la première à 45 ans, une thrombose artérielle ayant nécessité une thrombo-endarterectomie. Elle porte un "pace maker" sentinelle pour un bloc auriculoventriculaire complet. Plusieurs épisodes d'insuffisance ventriculaire gauche ont ponctué l'évolution vers l'insuffisance cardiaque grave.

L'interrogatoire révèle des épisodes douloureux distaux pendant la grande enfance, cédant spontanément à l'adolescence.

A l'examen on retient l'absence d'angiectasie. Elle présente des infections urinaires à répétitions avec leucocyturie, cependant il n'y a ni protéinurie, ni hématurie.

L'urographie est sensiblement normale si ce n'est qu'elle objective une cytocèle.

L'altération très importante de l'état général chez la mère de notre malade, hétérozygote obligatoire, a fait que seules les études biochimique et cytologique du sédiment urinaire ont été réalisées.

Ni l'examen ophtalmologique, ni la biopsie cutanée n'ont pu être faits.

Les résultats sont les suivants :

- Sur le plan biochimique :

Les Enzymes : Résultats exprimés en nano moles/mg
de protéines/mn

	alpha-Gal leucocytaire	Béta-Gal leucocytaire	Béta Hex leucocytaire
Sujet témoin	0,55-1,90	1,70-5,50	5 - 13
CAN. Marie	0,57 0,71	3,00	7,90

Les Lipides : Résultats exprimés en micro moles/24heures

	CDH urinaire	CTH urinaire	Globoside urinaire
Sujet témoin	Traces	0,015	Traces
CAN. Marie	Traces	0,35 0,40	Traces

- Sur le plan cytologique urinaire :

Bien que le culot soit très riche en cellules épithéliales d'origine rénale, il a été nécessaire d'examiner un grand champ cellulaire pour trouver trois cellules anormales, vraisemblablement en voie d'altération caractéristique :

leur taille est légèrement augmentée de volume, leur cytoplasme vacuolaire, mais leur noyau n'est pas détruit.

Aucune cellule mûriforme typique n'a été observée.

D'autres membres de la famille maternelle (voir tableau N°9 , arbre généalogique), deux de sexe masculin et quatre de sexe féminin ont fait l'objet d'un examen clinique, d'une recherche de proteinurie, et d'un examen biologique par mesure de l'activité alpha-galactosidase leucocytaire.

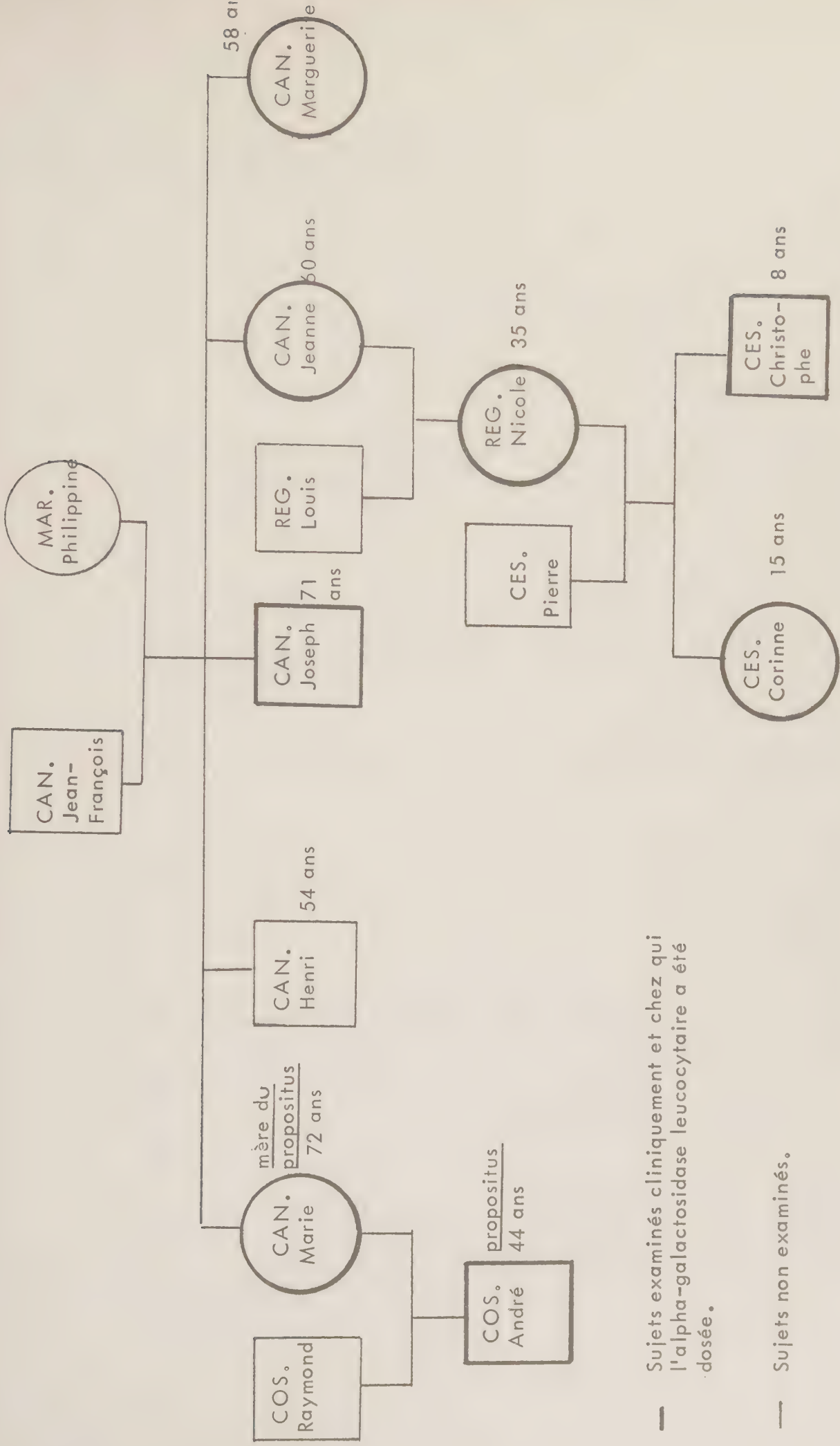
Il s'agit de trois frères et soeurs de Marie CAN. et leurs enfants.

Aucun d'entre eux ne présente de signe clinique en particulier d'angiectasies et de douleurs des extrémités, faisant suspecter une maladie de FABRY, ni de proteinurie, ni d'hypertension artérielle.

Les dosages des activités enzymatiques donnent les résultats suivants exprimés en nano moles/mg de proteines/mn

	Alpha Gal Leucocytaire	Béta Gal leucocytaire	β Hex leucocytaire
Valeurs extrêmes du sujet témoin	0,55 - 1,90	1,70-5,50	5 - 13
CAN. Joseph 71 ans frère de Marie CAN. fonction rénale nor- male, coeur de tail- le normale.	0,58		9,13
CAN. Jeanne 60 ans soeur de Marie CAN. coeur de taille nor- male.	0,90	3,93	10
REG. Nicole 35 ans fille de Jeanne CAN.	0,97	2,30	7,19
CES. Corinne 15 ans fille de Nicole REG.	0,75	2,31	7,05
CAN. Marguerite 58 ans soeur de Marie CAN.	1,46	4,58	8,30
CES. Christophe 8 ans fils de Nicole REG.	1,05	2,03	8,3

Il faut noter l'un des membres de la famille de Marie CAN. n'a pu être examiné. Il s'agit de CAN. Henri qui présente à 54 ans une insuffisance cardiaque légère, avec hypertension artérielle. Il n'a pas d'angiectasie, ni d'insuffisance rénale.



— Sujets examinés cliniquement et chez qui l'alpha-galactosidase leucocytaire a été dosée.

--- Sujets non examinés.

ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE MATERNELLE DE COS. André

4 DISCUSSION

4.1 DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

4.1.1 CLINIQUEMENT :

L'observation que nous avons décrite, est celle d'une maladie de FABRY typique, avec ses trois phases évolutives. Cependant, à chaque étape, les signes observés ont pu être interprétés différemment.

- Dans l'enfance et l'adolescence, les crises douloureuses caractéristiques sont isolées, sans accès fébriles, sans angiectasies. Ces dernières sont d'ailleurs d'apparition retardée (18 ans) chez notre malade, par rapport aux observations de la littérature, et ce n'est que lorsqu'elles sont devenues nombreuses, que le diagnostic a été évoqué.

- Lorsque la protéinurie est notée, c'est dans le cadre d'une épидидymite, puis d'une angine faisant errer le diagnostic.

- Au stade des complications, lorsque apparaît l'insuffisance rénale, paradoxalement le diagnostic est encore plus difficile à porter. En effet, sur l'aspect urographique évoquant une pyélonéphrite chronique non obstructive, et sur l'existence d'une hyperoxalurie, l'altération de la fonction rénale trouve des explications possibles ; de plus, il y a interférence entre les signes dus à l'insuffisance rénale et les signes propres de la maladie de FABRY : ainsi, le syndrome vasculaire, les lésions cutanées (pétéchies de l'insuffisance rénale) la polynévrite. En fait l'aspect bosselé des reins à l'examen radiologique, peut être expliqué par des thromboses vasculaires corticales dues à l'accumulation du matériel lipidique.

Seule, l'existence d'une hyperoxalurie, ne trouve pas d'explication et n'a pas été signalée dans la littérature à notre connaissance.

Un élément mérite d'être discuté à part : la stérilité par azoospermie. Est-elle ou non liée à la maladie de FABRY ?

Ayant été découverte en 1968, bien avant l'apparition d'une insuffisance rénale, cette dernière ne peut être mise en cause.

Les taux de testostérone plasmatique et urinaire, de FSH , LH, normaux pour un insuffisant rénal (30), éliminent une origine hypophysaire.

Il semble donc logique d'essayer de rattacher la stérilité de notre sujet à sa maladie de FABRY ; la biopsie testiculaire n'a cependant pas été pratiquée.

EN CONCLUSION :

Le diagnostic de maladie de FABRY dans notre observation a été retardé, comme dans la plupart des cas de la littérature.

Il faut surtout y penser devant un sujet jeune, de sexe masculin, présentant ou ayant présenté des douleurs excruciantes des extrémités, des angiectasies "en caleçon", et une protéinurie.

Au stade d'insuffisance rénale, il faut signaler l'importance de l'interrogatoire du malade, à la recherche des douleurs caractéristiques qui ont disparu au moment de l'examen , et de la notion de maladie familiale. De plus, la présence de lésions purpuriques ne doit pas être systématiquement mise sur le compte de l'insuffisance rénale ; c'est dire l'importance de l'étude de leur caractère, de leur topographie, et dans le doute, des examens complémentaires.

4 1 .2 LES EXAMENS SPECIFIQUES :

Par contre lorsque le diagnostic est évoqué, il sera facilement prouvé par les examens caractéristiques, fiables, et de réalisation simple.

Dans l'observation décrite, l'examen oculaire montrant une cornée verticillée typique, et une ténosynovite anormale des vaisseaux rétinien, à lui seul fait le diagnostic.

De même, l'étude biopsique de la peau montrant les corps osmiophiles denses, caractéristiques en microscopie électronique, pathognomoniques; par contre, il faut remarquer l'absence d'inclusions lipidiques à l'étude microscopique optique, après colorations spécifiques des graisses, sur deux prélèvements successifs.

L'étude biochimique a montré une activité enzymatique leucocytaire effondrée, et une activité résiduelle identique à l'isoenzyme II du sujet normal. Ceci a été décrit chez tous les hémizygotés de la littérature, si l'on excepte les cas dont nous avons parlé plus haut, où les taux d'alpha-galactosidase ont été trouvés normaux. Il faut signaler que l'activité enzymatique n'a été étudiée que dans les leucocytes.

Quant à l'examen du sédiment urinaire, véritable "biopsie urinaire indirecte" simple et rapide, il est lui aussi caractéristique lorsqu'il révèle la présence des corps biréfringents et des cellules mûriformes, chez l'hémizygote comme chez l'hétérozygote.

Dans notre observation, cet examen aurait permis, à lui seul, de faire le diagnostic chez André COS., l'hémizygote. Par contre, chez sa mère hétérozygote, le sédiment urinaire aurait pu être considéré comme normal.

L'enquête génétique fait souvent partie des éléments diagnostiques, mettant en évidence la notion de maladie familiale héréditaire.

Il semble qu'aucun membres examinés de la famille n'est atteint par la maladie de FABRY. Ce fait peut s'expliquer par son mode de transmission lié à l'X :

Marie CAN., ayant un fils malade est obligatoirement hétérozygote. Son chromosome X anormal peut lui avoir été transmis par son père CAN. Jean-François (décédé vers l'âge de 50 ans des suites d'inhalation de gaz toxiques utilisés pendant la guerre) ou par sa mère MAR. Philippinne, insuffisante cardiaque, (décédée vers 65 ans d'un problème gastrique). Aucun élément clinique ne permet d'orienter vers l'un ou l'autre.

• Si la tare était portée par le chromosome X de CAN. Jean-François :

• aucun des deux fils ne serait malade, ce qui semble être le cas, mais ne peut être affirmé, l'un n'ayant pas subi de dosage enzymatique.

• toutes les filles seraient hétérozygotes. Or CAN. Jeanne et Marguerite semblent indemnes. Cependant ceci n'est pas obligatoire, étant donné l'existence d'hétérozygotes sans signes cliniques et à activité alpha-galactosidase normale, comme nous l'avons vu plus haut.

• Si la tare était portée par l'un des chromosome X de MAR. Philippinne :

• les fils avaient une chance sur deux d'être malade de hémizygote.

• Les filles avaient une chance sur deux d'être vectrice hétérozygote comme Marie CAN., ou saine comme vraisemblablement Jeanne et Marguerite CAN.

L' étude génétique pose, comme nous venons de le voir le problème du dépistage des hétérozygotes sans signe clinique évident.

L'examen des yeux à la lampe à fente, l'étude biospique de la peau et l'examen du sédiment urinaire, permettent de dépister au moins 80% des hétérozygotes.

Cependant, l'absence des lésions caractéristiques ne permet pas d'affirmer l'absence de la tare.

L'étude biochimique de l'activité enzymatique permet un diagnostic plus précis : l'hypothèse de MARY LYON d'inactivation d'un chromosome X au cours de la vie embryonnaire, permet de comprendre l'hétérogénéité des valeurs trouvées chez l'hétérozygote. Il semble (91) que l'étude du rapport alpha-galactosidase/béta-galactosidase leucocytaire, soit un test plus fidèle et permettant de détecter des hétérozygotes dont l'activité alpha-galactosidase se trouve dans les limites de la normale. Aucun élément supplémentaire n'est apporté par la mesure de l'activité et du rapport dans le plasma. Par contre, en cas de résultat normal ou équivoque, si la suspicion du caractère hétérozygote est forte, une étude complémentaire du rapport alpha-galactosidase/béta-galactosidase dans les follicules des cheveux est utile.

EN CONCLUSION :

Il faut retenir la difficulté du diagnostic clinique et la facilité de réalisation et d'interprétation des examens complémentaires spécifiques chez l'hémizygote.

Le dépistage systématique à la naissance ne semble pas se justifier, étant donné la rareté de la maladie. Par contre, lorsqu' existe la notion de tare familiale, il est important de détecter :

- les jeunes hémizygotes afin de guider leur traitement et de prévoir les complications.
- Les hétérozygotes susceptibles de transmettre la tare afin de les prévenir du risque pour leurs enfants.

4 . 2 D I S C U S S I O N T H E R A P E U T I Q U E

Elle se pose sur deux plans :

- Celui du traitement symptomatique de certains syndromes.
- Celui du traitement étiopathogénique à visée substitutive.

4 2 . 1 LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES.

- Comme nous l'avons vu, certaines substances neurotropes (carbamazépine, diphénylhydantoïne) ou des analgésiques centraux (mépérine) ont parfois été actives sur les douleurs distales des membres de certains malades (22-46). Dans d'autres observations (50), elles sont complètement inefficaces.

L'effet de ces drogues, mal expliqué, est donc inconstant ; cependant, sur un sujet porteur d'une maladie de FABRY et qui présente ces crises douloureuses, il faut les essayer d'autant plus que ces crises sont invalidantes et s'accompagnent de troubles psychiques.

Des traitements corticoides ont parfois calmé les douleurs de sujets porteurs de l'angiokératose de FABRY, chez qui le diagnostic de collagénose avait été porté par erreur (107) ; l'arrêt des corticoides ayant entraîné une reprise des crises algiques.

Dans le cas d'André COS., les crises douloureuses entre 7 et 15 ans étaient peu rapprochées, non invalidantes, et cédaient spontanément. Cependant, elles résistaient aux antalgiques banaux, et aucun des produits cités ci-dessus n'a été utilisé.

- Lorsque l'insuffisance rénale arrive au stade terminal, le traitement par hémodialyse périodique permet de maintenir en vie des sujets porteurs d'angiokératose de FABRY. Dans notre observation, André COS. est traité depuis 2 ans ; son état général est parfait et les séances se déroulent sans aucun problème. Le syndrome vasculaire clinique (T.A) et radiologique (Cardiomégalie) s'est amélioré depuis le début du traitement. Par contre, les anomalies électrocardiographiques et du fond d'oeil persistent, inchangées.

On peut donc dire que, jusqu'à présent, l'insuffisance rénale de la maladie de FABRY de notre sujet, se prête bien au traitement symptomatique par hémodialyse, contrairement à celles liées à d'autres maladies générales comme le diabète et le lupus érythémateux disséminé ou il aggrave la symptomatologie extrarénale (rétinopathie diabétique et péricardite lupique).

Il faut bien noter que ce traitement est purement symptomatique étant donné que les molécules lipidiques (CDH et CTH) s'accumulent essentiellement à l'intérieur des cellules de l'organisme, et sont, de ce fait, inaccessibles à quelque technique d'épuration extra-rénale que ce soit.

4 2 .2 LES TRAITEMENTS ETIOPATHO-

THOGENIQUES à visée substitutive :

André COS, étant arrivé au stade terminal de son insuffisance rénale relativement tôt dans l'évolution de sa maladie, ses autres appareils ne présentant pas de troubles fonctionnels majeurs, il convient d'envisager pour lui le traitement étiopathogénique afin d'essayer de ralentir l'évolution de sa maladie.

Deux types de "transplantation d'enzymes" sont proposés dans la littérature :

- Les perfusions d'enzyme purifiée ou contenue dans la plasma et les éléments figurés.

- Les transplantations d'organes.

4 2 2 .1 Les perfusions d'enzyme :

.....

- Les injections de plasma frais apporteraient l'enzyme manquante et permettraient l'hydrolyse des substrats du plasma.

Pour MAPES (52), après perfusion de 600ml de plasma frais, prélevé depuis moins de 3 heures, l'activité alpha-galactosidase plasmatique est à environ 150% de la normale à la sixième heure, et reste détectable pendant sept jours. Parallèlement le taux de CTH du plasma diminue de 50% en dix jours.

Pour BRADY (9), le plasma n'a aucune action biochimique efficace détectable, mais cependant, il constate l'absence de crises algiques dans les jours suivants la perfusion, chez un malade qui en présentait plusieurs fois par semaine.

- Par contre, toujours pour BRADY, les autres techniques de perfusion enzymatique : leucocytes et plaquettes frais en suspension dans du plasma et perfusion de l'enzyme purifiée à partir d'extraits placentaires, ont une action décelable sur l'activité alpha-galactosidase et sur le taux de CTH.

Mais cette action est très brève :

. Pour les perfusions de leucocytes et de plaquettes, les taux retrouvent des valeurs antérieures en 24 heures.

. Pour les perfusions d'enzyme purifiée, l'activité alpha-galactosidase retrouve son taux antérieur en une heure et le CTH en 48 heures.

Au pH neutre du sang, l'enzyme n'est pas efficace (pH optimum 4,5) ; BRADY suggère que la baisse du CTH observée alors que l'enzyme a une activité nulle dans le sang, peut s'expliquer par une captation hépatique (ce que confirme les biopsies de foie) et une incorporation aux lysosomes, où le pH acide favorise l'activité enzymatique.

EN CONCLUSION

Ces méthodes de perfusions d'enzymes semblent avoir une certaine efficacité mais de manière fugace. De ce fait, ces techniques envisagées à visée thérapeutique substitutive, seraient astreignantes, nécessitant des injections répétées, et présenteraient deux sortes de risques :

. Risque de surcharge hydrique lorsque le malade est en insuffisance rénale,

. Risque d'immunisation contre les protéines étrangères injectées de manière répétitive.

Chez un sujet, tel que le notre, accusant des variations pondérales régulières et minimes entre chaque dialyse, le premier risque reste mineur et théorique. L'éventualité de l'immunisation ne peut qu'annihiler l'efficacité du traitement, et en tout cas, n'hypothèque pas les chances de succès d'une éventuelle transplantation. Enfin, sur le plan pratique, les perfusions itératives ne présentent bien évidemment aucune difficulté chez un sujet qui effectue trois circulations extracorporelles par semaine à domicile.

Donc, si le bénéfice de cette thérapeutique reste discuté, elle possède l'avantage de n'avoir que des inconvénients limités. Il est donc logique de la proposer à ce sujet, qui ne présente par ailleurs aucune complication vasculaire ou neurologique nécessitant le choix rapide d'une autre alternative thérapeutique.

4 2 2 .2 Les transplantations d'organes :

.....

Il s'agit essentiellement de la transplantation rénale. Elle a été proposée pour la maladie de FABRY, dans le but de corriger l'insuffisance rénale arrivée au stade terminal et d'assurer un apport enzymatique continu, le rein normal possédant une activité significative.

Actuellement, plusieurs auteurs ont réalisé ce type de traitement, et, des principaux résultats résumés dans le tableau N° 10, il faut retenir deux notions :

- La plupart du temps, une amélioration des signes cliniques fonctionnels est notée (disparition des douleurs des extrémités et apparition d'une sudation).

- Les lésions spécifiques ne réapparaissent pas sur le greffon.

Par contre, les résultats obtenus sur le plan biochimique sont contreversés.

Plusieurs hypothèses sont émises par ses auteurs pour expliquer ces effets :

- + Pour DESNICK (19), le traitement est efficace et deux mécanismes sont possibles :

- soit libération d'enzyme dans la circulation générale par le rein transplanté,
- soit catabolisme des lipides in situ par le greffon.

- + Pour CLARKE (14), la constatation du caractère transitoire de la baisse du CTH plasmatique et de l'évolution parallèle du taux de globoside, fait émettre l'hypothèse suivante :

80% du CTH circulant provient du globoside produit par la dégradation des globules rouges sénescents. La transplantation, diminuant l'hémolyse de l'hyperazotémie, diminue donc le taux de globoside et donc de CTH.

Auteurs	Nombre de malades étudiés	Amélioration clinique sur les douleurs et la sudation	- Récidive sur le greffon (biopsies) - Date de l'examen par rapport à la transplantation	D O S A G E S				
				traitement associé		alpha-galactosidase leucocytaire	CTH urinaire	globoside urinaire
			azathioprine	corticoïdes				
BUHLER 1967	1		- 17 mois	+	+			
DESNICK 1972	2	+	- 7 mois	+	+	augmente, atteint 10% de la valeur normale et s'y maintient.	diminue jusqu'à des taux normaux	
PHILIPPART 1972	1		- 18 mois (mais signes de rejet)	+	+	augmente, atteint 5 à 20% de la normale	.diminue jusqu'à des taux normaux. .revient aux taux antérieurs pendant le rejet.	
CLARKE 1972	1		- en optique + en électronique 7 mois	+	+		.diminue jusqu'à des taux normaux pendant 10 semaines . puis revient aux taux antérieurs	évolution parallèle à celle du CTH
SPENCE 1976	2	+		+	+	.augmente très peu pendant 5 semaines . puis revient aux taux antérieurs.	.diminue très peu pendant 5 semaines . puis revient aux taux antérieurs	évolution parallèle à celle du CTH
VAN DEN BERGH 1976	1		- 8 mois	+	+	augmente de 3%	fluctuations en plus ou en moins, parallèles à celles des autres glycolipides.	

TABLEAU N° 10

RESULTATS DES PRINCIPAUX AUTEURS AVANT TRANSPLANTE DES SUJETS PORTEURS

+ Pour VAN DEN BERG (103) et SPENCE (90), le transplanta- tion rénale n'a pas d'effet. Ils notent cependant une amélioration des signes cliniques, mal expliquée.

+ La plupart des auteurs signalent l'action possible du traitement immunosuppresseur et corticoïde sur les signes cliniques.

+ KRIVIT (43), pense que l'élévation de l'activité alpha-galactosidase notée, se fait sur la forme B thermostable, inefficace sur le substrat naturel.

Quoiqu'il en soit, actuellement, le manque de recul ne permet pas de tirer une conclusion sur le traitement de la maladie de FABRY par la transplanta- tion rénale. Cependant, il convient d'être discuté chez un sujet jeune, en insuffisance rénale terminale, ne serait-ce que pour ses effets symptomatiques sur la fonction rénale.

Quant aux sujets qui ne sont pas en insuffisance rénale il semble peu logique de leur proposer cette thérapeutique, étant donné les risques opératoires et les complications d'un traitement immunosup- presseur et corticoïde au long cours.

De plus, reste le problème du devenir du rein trans- planté : les auteurs ne décrivent généralement pas de récurrence sur le greffon mais CLARKE signale les inclusions caractéristiques en micros- copie électronique, sur une biopsie rénale faite sept mois après trans- plantation. On peut imaginer que les lésions sont longues à se consti- tuer, et que les biopsies de contrôle n'ont pas encore suffisamment de recul.

Dans le cas de notre sujet, en insuffisance rénale terminale, la transplanta- tion rénale est une thérapeutique qu'il est logique d'envisager.

Cependant, elle ne sera pas pratiquée pour l'instant, pour les raisons suivantes :

- Age limite du sujet,
- Très bonne tolérance physique et psychique de l'hémodialyse à domicile, rendant le malade peu favorable à l'idée de transplanta- tion,
- Thérapeutique étiopathogénique de la maladie de FABRY discutée, et même nulle selon les auteurs,
- Intérêt faible en tant que traitement de l'insuffisance rénale, les chances de survie étant très bonnes avec l'hémodialyse périodique à domicile.

- risque opératoire non négligeable et inconvénients du traitement corticoïde et immunosuppresseur au long cours.

Un autre type de "transplantation d'organe" a été réalisé (50), il s'agit de l'implantation dans la gaine des grands droits de l'abdomen, de 11ml de suspension de foie foetal femelle de 15 semaines environ. A cette greffe est associé un traitement corticoïde et immunosuppresseur.

Ceci est réalisé chez un homme de 30 ans présentant des crises douloureuses persistantes et invalidantes, devant un état psychique altéré. A noter que la fonction rénale est normale ce qui fait écarter la transplantation rénale.

Un mois après la greffe, le malade ne se plaint plus d'aucune douleur et une sudation du tronc apparaît.

Par contre, aucune modification du taux d'alpha-galactosidase circulante n'est notée, ni dans les leucocytes, ni dans le sérum. Donc, si la greffe de foie agit en produisant efficacement une activité enzymatique, est-elle toute incorporée dans les lysosomes? n'est-ce que l'activité locale qui agit?

En ce qui concerne notre malade, il est possible de lui proposer cette thérapeutique. Les risques sont moindres que pour une transplantation rénale, cependant persistent ceux liés au traitement corticoïde et immunosuppresseur.

5 SYNTHÈSE - CONCLUSIONS

5.1 SYNTHÈSE

- 1 - La maladie de FABRY ou angiokeratoma corporis diffusum est une maladie de surcharge en deux principaux glyco-sphingolipides neutres :
 - l'alphaGal - bêtaGal - bêtaGlucosyl - Céramide.
 - le digalactosyl céramide.
- 2 - Elle est liée au déficit en une enzyme lysosomiale : la trihexosyl céramide - alpha-galactosidase. L'activité résiduelle sur le substrat artificiel est due à l'alpha-galactosidase B (ou II) qui semble être une alphaNAc-galactosaminidase.
- 3 - C'est une maladie héréditaire liée au sexe, transmise par un gène de structure porté par le chromosome X, gène de pénétrance et d'expressivité variables, expliquant le polymorphisme clinique.
- 4 - Les principaux tissus atteints par la surcharge sont le rein, le système cardio-vasculaire, les téguments, l'oeil et le système nerveux.
- 5 - Le diagnostic est actuellement facilement affirmé par l'association des études clinique, histologique de la peau et du rein, ophtalmologique et surtout biochimique. Une restriction est à faire sur l'examen cytologique du sédiment urinaire : il ne nous paraît pas à lui seul pouvoir faire le diagnostic.
- 6 - Le dépistage systématique à la naissance ne semble pas justifié étant donné la rareté de l'affection. Par contre, lorsqu'existe la notion de maladie familiale, il importe de dépister le maximum de sujets, en particulier les hommes jeunes et les femmes susceptibles de transmettre la maladie à leur fils. Cependant, il faut savoir que l'activité enzymatique d'une femme hétérozygote peut être dans les limites de la normale et que l'étude

du rapport $\frac{\text{alpha-galactosidase}}{\text{b\beta ta-galactosidase}}$ dans les follicules des cheveux est plus spécifiques.

7 - Le traitement s'envisage sur deux plans :

- symptomatique : sur les douleurs distales des membres, des substances neurotropes comme la carbamazépine et la diphénylhydantoïne et des analgésiques centraux (mépé-
rine) ainsi que les corticoides, conviennent d'être essayés, même s'ils sont rarement efficaces.

Sur l'insuffisance rénale terminale l'hémodialyse périodique permet la survie des malades.

- étiopathogénique : par les perfusions discontinues d'enzymes et l'apport enzymatique continu (transplantation d'organe).

Sur ce point, la tendance actuelle les considère comme inefficaces sur l'évolution de la maladie, mais comme ayant une action bénéfique sur la symptomatologie fonctionnelle (douleurs et sudation), ce bénéfice étant peut-être du au traitement corticoïde et immunosuppresseur associé. Les lésions spécifiques, si elles réapparaissent sur le greffon sont longues à se reconstituer. Quant à la greffe de foie lyophilisé, elle semble avoir des effets identiques à la transplantation rénale.

5.2 CONCLUSION SUR NOTRE OBSERVATION

- 1 - André COS, avait 44 ans lorsque le diagnostic d'angiokératose de FABRY a été porté, bien que l'évolution de la symptomatologie soit caractéristique depuis l'enfance ; ce retard diagnostique est d'ailleurs constaté par la plupart des auteurs. Il faut noter une stérilité, ce qui est rarement décrit, et que l'on peut sans doute rattacher à la maladie de FABRY.
- 2 - Il est important d'observer que lorsque l'atteinte néphrologique s'aggrave, les principaux signes de la maladie de FABRY peuvent être interprétés dans le cadre de l'insuffisance rénale. Il convient alors de rechercher les douleurs des extrémités dans l'enfance, de faire un examen oculaire et des biopsies cutanées et rénales qui montrent les lésions caractéristiques.

- 3 - Les examens para-cliniques affirmant le diagnostic sont caractéristiques chez notre sujet.
- 4 - En dehors de sa mère, nous n'avons trouvé aucun membre de la famille malade. Il convient d'étendre cette étude, et peut-être de critiquer le dépistage des hétérozygotes par simple étude de l'activité enzymatique.
- 5 - Notre malade est traité par hémodialyse périodique à domicile, technique avec laquelle ses chances de survie sont bonnes, si on ne tient compte que de l'insuffisance rénale.
Etant donnée l'inefficacité probable de la transplantation rénale, sur l'évolution de la maladie, les risques opératoires et post-opératoires et la bonne adaptation de notre sujet à l'hémodialyse, notre attitude actuelle est prudente : nous ne lui proposerons pas de greffe, mais éventuellement, des injections de plasma frais pendant les séances d'hémodialyse.

Notre travail aide à comprendre l'évolution des idées depuis les premières descriptions en 1898 par FABRY et ANDERSON.

Les aspects cliniques et biologiques sont maintenant bien connus et l'ère thérapeutique est arrivée. Les perspectives actuelles s'orientent vers le concept des techniques de manipulation génétique qui permettraient dans un proche avenir de corriger l'anomalie constitutionnelle à son origine.

Les conclusions du chapitre thérapeutique que nous apportons ne peuvent donc être considérées que comme provisoires.



CONCLUSION

Le cas d'un malade hémodialysé chronique, porteur d'une maladie de FABRY, est confronté aux données de la littérature.

La maladie est liée à un déficit en une enzyme lysosomiale : la trihéxosyl céramide- α -galactosidase, ce qui entraîne une surcharge en glyco-sphingo-lipides neutres :

- l' α Gal - β Gal - β Glucosyl - Céramide.
- le digalactosyl céramide.

Cette surcharge survient à l'occasion du catabolisme cellulaire, et pour 80% des glycolipides libérés dans le plasma par destruction des globules rouges sénescents.

La maladie est héréditaire, liée au sexe, transmise par un gène de structure porté par le chromosome X, gène de pénétrance et d'expressivité variables.

Les principaux tissus atteints par la surcharge sont le rein, le système cardiovasculaire, les téguments, l'oeil et le système nerveux.

Le diagnostic est facile à affirmer, si l'on y pense, par la clinique, l'examen ophtalmologique, l'histologie de la peau et des reins, et depuis peu, par la biochimie qui est capable d'apprécier d'une part la surcharge, notamment au niveau des urines, et d'autre part, le déficit enzymatique notamment au niveau des globules blancs.

Un dépistage de la maladie dans les insuffisances rénales cryptogénétiques, dans les accidents vasculaires du jeune pourrait être envisagé. Le dépistage systématique à la naissance ne semble pas justifié étant donné la rareté de l'affection. Par contre, lorsqu'existe la notion de maladie familiale, il importe de dépister le maximum de sujets, en particulier les hommes jeunes et les femmes susceptibles de transmettre

la maladie à leur fils. Cependant, il faut savoir que l'activité enzymatique d'une femme hétérozygote peut être dans les limites de la normale

et que l'étude du rapport $\frac{\text{alpha-galactosidase}}{\text{béta-galactosidase}}$ dans les follicules des cheveux est plus spécifique.

Sur le plan thérapeutique, l'hémodialyse périodique permet la survie des insuffisants rénaux, cas de notre malade. Plusieurs transplantations rénales ont été effectuées ; l'apport enzymatique qu'elles entraînent, ne semble pas suffisant pour freiner totalement l'évolution de la maladie.

D'autres greffes pourraient être envisagées et des essais d'injection de cellules hépatiques fœtales ont déjà été pratiqués.

Le Président de la thèse,
J.J. VIALA

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 14 JUIN 1978

Vu, le doyen de l'U.E.R. FACULTE
DE MEDECINE GRANCHE-
BLANCHE.

B. SALLE

Le Président de l'université Claude Bernard
Président du comité de coordination
des études Médicales.

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - W. ANDERSON.
- A case of angiokeratoma.
- British. J. Derm. 1898, 70, 113-117.
- 2 - J.E. BETHUNE, C.D. CHIPMAN, P.L. LANDRIGAN.
- Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease in two/brothers).
- New Engl. J. Med. 1961, 264, 1280-1285.
- 3 - J. BEUREY, M. WEBER, F. CARTAULT, C. HERBEUVAL,
A. GERBEAUX, J.C. GUEDENET, B. KREMER.
- Maladie de Fabry, nouvelle variante ; A propos de deux cas familiaux avec taux d'alpha-galactosidase normal.
- Annales Médicales de Nancy, 1977, 16, 491-496.
- 4 - E. BEUTLER, W. KUHL.
- Biochemical and electrophoretic studies of alpha-galactosidase in normal man, in patients with Fabry's disease and in equidae.
- Am. J. Hum. Genet. 1972, 24, 237-249.
- 5 - E. BEUTLER, W. KUHL.
- Purification and properties of human alpha-galactosidase.
- J. Biol. Chem. 1972, 247, 7195-7200.
- 6 - E. BEUTLER, E. QUINTO, W. KUHL.
- Variability of alpha-galactosidase A and B in different tissues of man.
- Amer. J. Hum. Genet. 1973, 25, 42-46.

- 7 - R.O. BRADY, A.E. GAL, R.M. BRADLEY, E. MARTENSSON,
A.L. WARSHAW, L. LASTER.
- Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramide trihexosidase
deficiency.
- New Engl. J. Med. 1967, 276, 1163-1168.
- 8 - R.O. BRADY, B.W. UHLENDORF, C.B. JACOBSON.
- Fabry's disease : antenatal detection.
- Science 1971, 172, 174-175.
- 9 - R.O. BRADY, J.F. TALLMAN, W.G. JOHNSON, A.E. GAL,
W.R. LEAHY, J.M. QUIRK, A.S. DEKABAU.
- Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of
purified ceramide trihexosidase in Fabry's disease.
- The new. Engl. J. Med. 1973, 289, 9-14.
- 10 - A.P. BRINDLEY, H.O. ARCHARD, C.C. ALLING, P.E. JURGENS,
E.H. JURGENS.
- Angiokeratoma corporis diffusion (Fabry's disease).
- J. Oral Surgery, 1975, 33, 199-205.
- 11 - A. BRYAN, R.F. KNAUFT, W.A. BURNS.
- Small bowel perforation in Fabry's disease.
- Ann. Intern. Med. 1977, 86, 315-316 (letter).
- 12 - F.R. BUHLER, G. THIEL, U.C. DUBACH, F. ENDERLIN,
F. GLOOR, H. THOLEN.
- Kidney transplantation in Fabry's disease.
- Brit. Med. J. 1973, 3, 28-29.
- 13 - F. CARTAULT.
- Thèse Nancy 1974.

- 14 - J.T.R. CLARKE, R.D. GUTTMANN, L.S. WOLFE, J.G. BEAUDOIN,
D.D. MOREHOUSE.
- Enzyme replacement therapy by renal allo transplantation in Fabry's
disease.
- The New. Engl. J. Med. 1972, 287, 1215-1218.

- 15 - J.R. COOLEY, D.L. MILLER, M.S.R. HUTT, H.J. WALLACE,
H.R. de WARDENER.
- The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum.
- Brit. Med. J. 1958, 1, 1266-1268.

- 16 - E. COTLIER.
- Tay sach's and Fabry's disease : clinical and chemical diagnosis of
two metabolic eye diseases.
- Bull. N.Y. Acad. Med. 1974, 50, 777-787.

- 17 - R.J. DESNICK, C.C. SWEELEY, W. KRIVIT.
- A method for the quantitative determination of neutral glycosphingolipids
in urine sediment.
- J. Lipid. Res. 1970, 11, 31-37.

- 18 - R.J. DESNICK, G. DAWSON, S.J. DESNICK, C.C. SWEELEY,
W. KRIVIT.
- Diagnostic of glycosphingolipidoses by urinary sediment analysis.
- New England J. Med. 1971, 284, 739-744.

- 19 - R.J. DESNICK, R.L. SIMMONS, K.Y. ALLEN, J.E. WOODS;
C.F. ANDERSON, J.S. NAJARIAN, W. KRIVIT.
- Correction of enzymatic deficiency by renal transplantation :
Fabry's disease.
- Surgery 1972, 72, 203-211.

- 20 - R.J. DESNICK, K.Y. ALLEN, S.J. DESNICK, M.K. RAMAN,
R.W. BERNLOHR, W. KRIVIT.
- Fabry's disease : enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes.
- J. Lab. Clin. Med. 1973, 81, 157-171.

- 21 - L. DOUSTE - BLAZY, J.P. THOUVENOT.
 - Aspects biochimiques des sphingolipidoses.
 - Ann. Biol. Clin. 1972, 30, 623-635.

- 22 - B. DUPERRAT, A. PUISSANT, J.H. SAURAT, J. DELANGE,
 P.A. DOYARD, J.P. GRUNFELD.
 - Maladie de Fabry ; angiokératomes présents à la naissance. Action
 de la diphénylhydantoïne sur les crises douloureuses.
 - Ann. Derm. et Syph. 1975, 102, 392.

- 23 - W.W. EPINETTE.
 - Angiokeratoma corporis diffusum with l. fucosidase deficiency.
 - Arch. Dermat. 1973, 107, 754-757.

- 24 - J.C. ETIENNE.
 - Contribution à l'étude de la maladie de Fabry. A propos de
 l'observation de la maladie chez deux frères.
 - Thèse Paris 1972.

- 25 - J. FABRY.
 - Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura Hemorrhagica Nodularis.
 - Arch. Derm. Syph. 1898, 43, 187-200.

- 26 - J. FABRY.
 - Über ein Fall von Angiokeratoma circumscriptum am linken
 Oberschenkel.
 - Derm. Z⁺. Schr. 1915, 22, 1-4.

- 27 - J. FABRY.
 - Zur Klinik und Aetiologie des Angiokeratoma.
 - Arch. Derm. Syph. Berlin 1916, 123, 294-307.

- 28 - H.A. FELDMAN, I. SINGER.
- Endocrinology and metabolism in uremia and dialysis : A clinical review.
- Medicine 1974, 54, 345-376.
- 29 - P. FESSAS, M.M. WINTROBE, G.E. CARTWRIGHT.
- Angiokeratoma corporis diffusum universale.
- Arch. Intern. Med. 1955, 95, 469-481.
- 30 - M.P. FICHMAN
- Pituitary, gonadal and thyroid function.
- Dans S.G. MASSRY, A.L. SELLERS : clinical aspects of uremia and dialysis 1976 pages 273-283.
- 31 - J.L. FUNCK-BRENTANO, J. DORMONT, J.PH. MERY,
H. DE MONTERA, M. MOREIRA.
- les lésions rénales de l'angiokératose de Fabry. A propos d'une observation.
- J. Urol. Paris 1964, 70, 826-831.
- 32 - T. GRIMM, T.P. WIENKER, H.M. ROPERS.
- Héterozygote detection by hair root analysis.
- Hum. Genet. , 1976, 32, 329-334.
- 33 - J.P. GRUNFELD, M. LE POIRIER, D. DROZ, I. BENSAUDE,
N. HINGLAIS, J. CROSNIER.
- La transplantation rénale chez les sujets atteints de maladie de Fabry. Transplantation du rein d'un sujet hétérozygote à un sujet sain.
- La nouvelle presse médicale 1975, 4, 2081-2085.
- 34 - J. HAMBURGER.
- Localisations rénales de l'angiokératose de Fabry.
- Néphrologie 1966 (Flammarion) Paris, 1203-1210.

- 35 - M.N. HAMERS, A. WESTERGELD, M. KHAN, J.M. TAGER.
- Characterization of alpha-galactosidase isoenzymes in normal and Fabry human chinese hamster somatic cell hybrids.
- Hum. Genet. 1977, 36, 289-297.
- 36 - M.W. HARTLEY, R.E. MILLER, C.H. LUPTON.
- Light and electron microscropy of the kidney in a case of Fabry's disease.
- Lab. Invest. 1963, 12, 850.
- 37 - E.W. HENRY, C.R. RALLY.
- The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum.
- Canad. M.A.J. 1963, 89, 206-213.
- 38 - M.W. HO, S. BEUTLER, L. TENNANT, J.S. O'BRIEN.
- Fabry's disease : Evidence for a physically altered alpha-galactosidase.
- Amer. J. Hum. Genet. 1972, 24, 256-266.
- 39 - I. KANO, T. YAMAKAWA.
- The properties of alpha-galactosidase remaining in kidney and liver of patients with Fabry's disease.
- Chem. and Phys. of lipids, 1974, 13, 283-291.
- 40 - S.M. KATZ, P.J. LYONS.
- Urinary ultrastructural findings in Fabry's disease.
- Jama. 1977, 237, 1121-1122.
- 41 - J.A. KINT.
- Fabry's disease Alpha-galactosidase deficiency.
- Science 1970, 167, 1268-1269.
- 42 - G.J. KREMER, und W. ATZPODIEN.
- Das Angiokeratoma Corporis Diffusum Fabry.
- Dtsch. Med. Wschr. , 1975, 100, 432-439.

- 43 - W. KRIVIT, R.J. DESNICK, R.W. BERNLOHR, F. WOLD,
J.S. NAJARIAN, R.L. SIMMONS.
- Enzyme transplantation in Fabry's disease.
- New Engl. J. Med. 1972, 287, 1248-1249.

- 44 - J.W. KUSIACK, J.M. QUIRK, R.O. BRADY, with the technical
assistance of G.E. MOOK.
- Purification and properties of the two major isoenzymes of alpha-
galactosidase from human placenta.
- The J. Biol. Chem., 1978, 253, 184-190.

- 45 - E.H. LISTON, M.D. LEVINE, M. PHILIPPART.
- Psychosis in Fabry's disease and treatment with phenoxybenzamine.
- Arch. Gen. Psychiatry, 1973, 29, 402-403.

- 46 - L.A. LOCKMAN, W. KRIVIT, R.J. DESNICK.
- Relief of the painful crisis of Fabry's disease by diphenyl hydantoin.
- Neurology 1971, 21, 423.

- 47 - M.F. LYON.
- Gene action in the X chromosome of the mouse (mus musculus L.).
- Nature 1961, 190, 372-373.

- 48 - J. MAC LEAN, G. STEWART.
- Fabry's disease : Specific inclusions found on electron microscopy
of fibroblast cultures.
- J. Med. Genet. 1974, 11, 133-135.

- 49 - M. MACOVEI, M. ALEXIANN, M. CARDA'S, A. PETROVICI.
- Fabry's disease (angiokeratoma corporis diffusum). Report of a
case with ultrastructural study of the skeletal muscle.
- Neurol. Psychiatr. (Bucur) 1977, 15, 221-226.

- 50 - M.C. MALIK.
- Maladie de Fabry. Tentative de traitement par greffe de foie foetal.
- Thèse Lyon 1977.
- 51 - E. MALMQVIST, B.I. IVERMARK, J. LINDSTEN, A.B. MAUMSBACH,
E. MARTENSSON.
- Pathologic lysosomes and increased urinary glycosylceramide
excretion in Fabry's disease.
- Lab. Invest. 1971, 25, 1-14.
- 52 - C.A. MAPES, R.L. ANDERSON, C.C. SWEELEY, R.J. DESNICK,
W. KRIVIT.
- Enzyme replacement in Fabry's disease, an inborn error of metabolism.
- Science 1970, 169, 987-989.
- 53 - C.A. MAPES, C.C. SWEELEY.
- Galactosyl (alpha 1-4) galactosyl-ceramide : galactosyl hydrolase
activity in normal and Fabry plasma.
- Biochem. Biophys. Res. Comm. 1973, 53, 1317-1324.
- 54 - C.A. MAPES, C.C. SWEELEY.
- Preparation and properties of an affinity column adsorbent for
differentiation of multiple forms of alpha- galactosidase
activity.
- J. Biol. Chem. 1973, 248, 2461-2470.
- 55 - C.A. MAPES, C.M. SWEELEY, C.C. SWEELEY.
- Isolation and characterization of ceramide trihexosidase (from A),
from human plasma.
- J. Biol. Chem. 1973, 248, 2471-2479.
- 56 - S. MATSUI, E. MURAKAMI, N. TAKEKOSHI, Y. HINAMARU,
T. KIN.
- Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with
pulmonary regurgitation, diagnosed on the basis of
endomyocardial biopsy findings.
- Nippon junkankigaku Shi. 1977, 41, 1023-1036.

- 57 - J. MEHTA, N. TUNA, J.H. MOLLER, R.J. DESNICK.
- Electrocardiographic and vectocardiographic abnormalities in Fabry's disease.
- Am. Heart. J. 1977, 86, 315-316. (letter).

- 58 - P.C. MITCHELL, A. TAAFFE.
- Delayed diagnosis in angiokeratoma corporis diffusum (Anderson-Fabry's disease).
- Br. Med. J. 1977, 1, 83-88.

- 59 - J.M. MOSSARD.
- Etude clinique, anatomopathologique, génétique et biochimique de la maladie de Fabry. A propos de l'analyse d'une famille alsacienne atteinte de l'affection.
- Thèse Strasbourg 1970, N° 113.

- 60 - W.M. O'NEIL junior, C.L. ATKIN, H.A. BLOOMER.
- Hereditary nephritis : Reexamination of its clinical and genetic features.
- Ann. Int. Med. 1978, 88, 176-182.

- 61 - J.M. OPITZ, F.C. STILES, D. WISE, R. RACER, R. SANGER, G.R. VON GEMMINGEN, R.R. KIERLAND, E.G. CROSS, W.P. DE GROOT.
- The genetics of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage relations with the Xg locus.
- Amer. J. of Hum. Genet. 1965, 17, 325-342.

- 62 - A. PELTIER, E. HERBEUVAL, M.T. BRONDEAU, F. BELLEVILLE, P. NABET.
- Pseudo clinical Fabry's disease without alpha-galactosidase deficiency.
- Biomedicine 1977, 26, 194-201.

- 63 - H. PERROT, D. SCHMITT, J. THIVOLET.
- Maladie de Fabry, étude ultrastructurale.
- Lyon médical 1973, 229, 581-589.

- 64 - P.G. PEUTCHEV.
- Enzyme replacement therapy in Gaucher's and Fabry's disease.
- Ann. Clin. Lab. Sci. 1977, 7, 251-253.

- 65 - S. PEYROL, J.A. GRIMENER, Y. PINSON, J.A. CHAYVIALLE,
C. TOUILLON, R. LAMBERT.
- Etude immunoenzymatique et ultrastructurale des alpha-proteines
produites par les cellules de foie foetal humain.
- J. Histochem. and Cytochem. 1977, 25, 432-438.

- 66 - M. PHILIPPART, S.S. FRANKLIN, A. GORDON.
- Reversal of an inborn sphingolipidosis (Fabry's disease) by kidney
transplantation.
- Ann. of Intern. Med. 1972, 77, 195-200.

- 67 - J. POLONOVSKI.
- Maladies métaboliques des lipides et des lipoproteines.
- Dans biochimie médicale Michel POLONOVSKI sous la direction de
P. BOULANGER, J. POLONOVSKI, F. TAYEAU,
P. MANDEL et G. BISERTE, fascicule IV. Biochimie
pathologique (Masson 1977)

- 68 - A.W.K. POMPEN, M. RUITER, H.J.G. WYERS.
- Angiokeratoma corporis diffusum. Two autopsy reports.
- Acta. Med. Scand. 1947, 128, 234-255.

- 69 - A.E. RAE, J.C. LEE, J. HOPPER.
- Clinical and electron microscopic studies of a case of glycolipid-
lipidosis (Fabry's disease).
- J. Clin. Path., 1967, 20, 21-27.

- 70 - A.N. RAHMAN, R. LINDENBERG.
- The neuropathology of hereditary dystopic lipidosis.
- Arch. Neurol. 1963, 9, 373-385.

- 71 - J.G.M. RIETRA, J.M. TAGER, W.P. DE GROOT.
- Detection of Fabry hemizygotes and heterozygotes by measurement of alpha-galactosidase in urine.
- Clin. Chim. Acta. 1972, 40, 229-235.

- 72 - J.G.M. RIETRA, J.L. MOLENAAR, M.N. HAMERS, J.M. TAGER, P. BORST.
- Investigation of the alpha-galactosidase deficiency in Fabry's disease using antibodies against the purified enzyme.
- J. Bioch. 1974, 46, 89-98.

- 73 - J.G.M. RIETRA, J.T.M. VAN DEN BERG, J.M. TAGER.
- Properties of the residual alpha-galactosidase activity in the tissues of a Fabry hemizygote.
- Clin. Chim. Acta. 1975, 62, 401-413.

- 74 - G. ROMEO, B.R. MIGEON.
- Genetic inactivation of alpha-galactosidase locus in carriers of Fabry's disease.
- Science 1970, 170, 180-181.

- 75 - G. ROMEO, M. D'URSO, A. PISACANE, E. BLUM, A. DE FALCÒ, A. RUFFILLI.
- Residual activity of alpha-galactosidase a in Fabry's disease.
- Bioch. Genet. 1975, 13, 615-628.

- 76 - H.H. ROPERS, T.F. WIENKER, T. GRIMM, K. SCHROETTER, K. BENDER.
- Evidence for preferential X chromosome inactivation in a family with Fabry's disease.
- Amer. J. Hum. Genet. 1977, 29, 361-370.

- 77 - E. ROSENMAN, A. AVIRAM.
- Glomerular involvement in storage disease.
- J. of Path. 1973, 111, 61-64.
- 78 - M.E. ROSSIGNOL - SCHOLZ.
- Etude clinique et anatomopathologique de la maladie de Fabry. A propos de deux nouvelles observations.
- Thèse Toulouse 1976, N° 124.
- 79 - M. RUITER, A.W.K. POMPEN.
- Angiokeratoma Corporis Diffusum mit Kardiovasorenalem Symptom Komplex bei drei Bruden.
- Arch. Derm. Syph. 1939, 179, 165.
- 80 - M. RUITER, A.W.K. POMPEN, H.J.G. WYERS.
- Über interne und pathologisch-anatomische Befunde bei Angiokeratoma Corporis Diffusum (Fabry).
- Dermatologica 1947, 94, 1-12.
- 81 - M. RUITER.
- Histological investigation of the skin in Angiokeratoma Corporis Diffusum in particular regard to the associated disturbance of phosphatid metabolism.
- Dermatologica (Bâle) 1951, 69, 137-144.
- 82 - M. RUITER.
- Some further investigations on angiokeratoma corporis diffusum.
- Br. J. Derm. 1957, 69, 137-144.
- 83 - R. SALVAYRE
- En cours de publication

- 84 - M. SAVI, G. OLIVETTI, T.M. NERI, C. CURTONI.
- Clinical, histopathological and biochemical findings in Fabry's disease. A case report and family study.
- Arch. Pathol. Lab. Med. 1977, 101, 536-539.

- 85 - H. SCHELL.
- Angiokeratoma Corporis Diffusum.
- Munch. Med. Wochen Schr. 1977, 119, 47-48.

- 86 - A.W. SCHRAM, M.N. HAMERS, B. BROUWER-KELDER, W.E. DONKER-KOOPMAN, J.M. TAGER.
- Enzymological properties and immunological characterization of alpha-galactosidase isoenzymes from normal and Fabry human liver.
- Biochim. Biophys. Acta. 1977, 482, 125-137.

- 87 - K. SCRIBA.
- Zur Pathogenese des Angiokeratoma Corporis Diffusum Fabry mit Kardiovasorenalem Symptomen Komplex.
- Verh. Dtsch. Ges. Path. 1951, 34, 221-226.

- 88 - R.L. SIMMONS, R.J. DESNICK, J.S. NAJARIAN, W. KRIVIT.
- Renal transplantation in Fabry's disease.
- Cours international de transplantation. Lyon 1973. Simep. éditions pages 59 à 71.

- 89 - E.B. SMITH, J.L. GRAHAM, J.A. LEDMAN, R.D. SNYDER.
- Fucosidosis.
- Cutis. 1977, 19, 195-198.

- 90 - M.W. SPENCE, K.E. MAC KINNON, J.K. BURGESS, D.M. D'ENTREMONT, P. BELITSKY, S.G. LANNON, A.S. MAC DONALD.
- Failure to correct the metabolic defect by renal transplantation in Fabry's disease.
- Ann. Intern. Med. 1976, 84, 13-16.

- 91 - M.W. SPENCE, A.L. GOLDBLOOM, J.K. BURGESS,
D. D'ENTREMONT, B.A. RIPLEY, K.L. NELDON.
- Heterozygote detection in angiokeratoma corporis diffusum (Anderson-
Fabry's disease). Studies on plasma, leucocytes and hair
follicles.
- J. Med. Genet. 1977, 14, 91-99.
- 92 - I. STACHURA.
- Electron microscopy of urinary sediment in Fabry's disease (letter).
- Jama. 1977, 238, 580-581.
- 93 - G. STAMATOYANNOPOULOS, T. PAPAYANNOPOULOU,
C. BAKOPOULOS, A.G. MOTULSKY.
- Detection of glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficient
heterozygotes.
- Blood 1967, 29, 87-101.
- 94 - C.C. SWEeley, B. KLIONSKI.
- Fabry's disease, classification as a sphingolipidosis and partial
characterization of a novel glycolipid.
- J. Biol. Chem. , 1963, 238, 3148-3150.
- 95 - C.C. SWEeley, B. KLIONSKI, W. KRIVIT, R.J. DESNICK.
- Fabry's disease : glycosphingolipid lipidosis. In the metabolic basis
of inherited disease.
- New York 1972 edited by Mac Graw Hill, 663-687.
- 96 - C.C. SWEeley, B. KLIONSKI, W. KRIVIT, R.J. DESNICK.
- Chemistry and metabolism of glycosphingolipids in Fabry's disease.
Sphingolipids, sphingolipidoses and allied disorders.
- New York 1972 edited by Alonson and Wolk, 287-304.
- 97 - A. TAAFFE.
- Angiokeratoma Corporis Diffusum. The evolution of a disease entity.
- Post. Grad. Med. J. , 1977, 53, 78-81.

- 98 - Y. TANAKA, H. FROST, G.L. SPAETH.
- Figures myéliniques dans les cellules spumeuses de la maladie de Fabry.
- Nouvelle Rev. Franç. Hémat. , 1965, 5, 425-430.
- 99 - F.M. TOMIE, M. FARDEAU, G. LENOIR.
- Ultrastructure of muscle and sensory nerve in Fabry's disease.
- Acta. Neuropathd. (Berl) 1977, 38, 187-194.
- 100 -A. ULMANN, G. LENOIR, N. BAUMANN, J.P. GRUNFELD.
- Diagnostic de la maladie de Fabry.
- La nouvelle presse médicale, 1976, 5, 2697-2700.
- 101 - D.E. VANCE, W. KRIVIT, C.C. SWEeley.
- Metabolism of neutral glycosphingolipids in plasma of a normal human and a patient with Fabry's disease.
- The J. Biol. Chem. 1975, 250, 8119-8125.
- 102 - D.E. VANCE, C.C. SWEeley.
- Quantitative determination of the neutral glycosyl ceramides in human blood.
- J. Lipid. Res. 1967, 8, 621-639.
- 103 - J.T.M. VAN DEN BERGH, J.G.M. RIETRA, A.J. KOLK-VEGTER, E. BOSCH, J.M. TAGER.
- Therapeutic implication of renal transplantation in a patient with Fabry's disease.
- Acta. Med. Scand. 1976, 200, 249-256.
- 104 - J.J. VIALA, L. REVOL, G. MOULIN, D. GERMAIN, M. RAVAUlt, T. KHOUZAM.
- La maladie de Fabry. Revue générale à propos d'un cas.
- Rev. Lyon Med. 1969, 18, 39-47.

- 105 - B. VIDMAR, L. OLMOS, F. POSTERNAK, P. LAUGIER.
- Mild forms of angiokeratoma corporis diffusum Fabry, on two cases associated with a nevocarcinoma;
- Praxis 1977, 66, 4-10.
- 106 - B.W. VOLK, L. SCHNECK, J.E. CLEMMONS.
- Fabry's disease in a black man without skin lesions.
- Neurology (Minneapolis) 1974, 24, 991-995.
- 107 - S. WADSKOV, V. ANDERSEN, T. KOBAYASI, J. SONDER-GAARD, S.A. SORENSEN.
- On the diagnosis of Fabry's disease.
- Acta. Dermato. Vener. , 1975, 55, 363-366.
- 108 - J. WEICHSEL.
- Angiomatosis.
- Deutsch. Med. Wschr. 1925, 51, 898-900.
- 109 - G. WEISSMANN.
- Enzyme replacement therapy may be a safer and surer way of curing certain genetic deficiency disease. Is there an alternative to recombinant D.N.A. ?
- Science 1976, 17, 6-30.
- 110 - R.E. WILSON.
- Transplantation in patients with unusual causes of renal failure.
- Clin. Nephrol. 1976, 5, 51-53.
- 111 - L.S. WOLFE, J.M. MOSSARD, G. JOSSOT, H. METZGER.
- La maladie de Fabry : Etude biochimique et clinique d'une famille alsacienne.
- la presse Médicale, 1970, 78, 2051-2052.



TABLE DES MATIERES

PLAN	12
INTRODUCTION	14
LA MALADIE DE FABRY	15
Epidémiologie	15
Historique	16
Etude clinique et paraclinique de la maladie de FABRY	19
Etude biochimique spécifique de la maladie de FABRY	31
Etude génétique	45
ETUDE D'UN CAS	47
L'Observation	47
Affirmation du diagnostic	55
DISCUSSION	71
Discussion diagnostique	71
Discussion thérapeutique	75
SYNTHESE - CONCLUSIONS	83
BIBLIOGRAPHIE	89



T A B L E A U X

TABLEAU N° 1 :

Diagnostic différentiel des signes cutanés de la maladie de FABRY	21
--	----

TABLEAU N° 2 :

Catabolisme des glycosphingolipides neutres et acides, et des gangliosides. Principales sphingolipidoses (selon J. POLONOVSKI)	32-33
---	-------

TABLEAU N° 3 :

Les différentes sphingolipidoses	36 à 41
--	---------

TABLEAU N° 4 :

Les deux principaux sphingolipides accumulés dans la maladie de FABRY	42
--	----

TABLEAU N° 5 :

Effet du pH sur chaque forme moléculaire de l'alpha-Galactosidase leucocytaire du sujet normal et de l'alpha-galactosidase résiduelle d'André COS.	63
--	----

TABLEAU N° 6 :

Electrofocalisation de l'alpha-galactosidase leucocytaire de sujets normaux et d'André COS.	64
--	----

TABLEAU N° 7 :

Représentation de LINEWEAVER-BURK pour l'activité des formes I, II et IV, et de l'alpha- galactosidase résiduelle d'André COS.	65
---	----

TABLEAU N° 8 :

Dénaturation thermique des diverses formes moléculaires de l'alpha-galactosidase du sujet normal et d'André COS.	66
---	----

TABLEAU N° 9 :

Arbre généalogique de la famille maternelle d'André COS.	70
--	----

TABLEAU N° 10 :

Résultats des principaux auteurs ayant transplanté des sujets porteurs de l'angiokératose de FABRY ...	79
---	----

P H O T O G R A P H I E S

PHOTO N° 1 :

André COS. : Angiectasies de la région du
"caleçon" et des bras 52

PHOTO N° 2 :

André COS. : Grossissement des angiectasies 53

PHOTO N° 3 :

André COS. : Biopsie cutanée examinée au micros-
cope électronique. Grossissement 10 000. Inclusions
de type pain à cacheter dans une cellule endothéliale ... 55 bis

PHOTO N° 4 :

André COS. : Biopsie cutanée examinée au micros-
cope électronique. Grossissement 23 000. Inclusions
denses pseudomyéliniques coupées longitudinalement
et transversalement, dans un histiocyte 55 bis

PHOTO N° 5 :

André COS. : Dilatations vasculaires du réseau
de la caroncule 56

PHOTO N° 6 :

André COS. : Artériographie du fond d'oeil à la
fluoresceine. Temps artério-veineux objectivant
la tortuosité des vaisseaux rétinien 57



IMPRIME PAR :

LA MAISON DU MEDECIN

ROUTE D'ESPAGNE - TOULOUSE



